

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA

**APLICACIÓN DE UN MODELO EXPERIMENTAL PARA LA
VALORACIÓN DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN LA
IMPLANTACIÓN DE PRÓTESIS VASCULARES.**

TESIS DOCTORAL



Felipe Sainz Gonzalez

Madrid, 1997



ARCHIVO



DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
28040 MADRID

DRA. MARIA LUISA GOMEZ-LUZ CENTELLES, PROFESORA
TITULAR DE MICROBIOLOGÍA , DEL DEPARTAMENTO DE
MICROBIOLOGÍA I DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA : Que el presente trabajo de
investigación titulado : "APLICACIÓN DE UN
MODELO EXPERIMENTAL PARA LA
VALORACIÓN DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA
EN LA IMPLANTACIÓN DE PRÓTESIS
VASCULARES", que ha sido realizado bajo mi
dirección, por D. Felipe Sainz Gonzalez, reúne todos
los requisitos para aspirar al Grado de Doctor en
Medicina y Cirugía.

Y para que conste a los efectos oportunos,
firmo el presente certificado en Madrid, a catorce de
octubre de mil novecientos noventa y siete.

Fdo. María- Luisa Gomez-Lus Centelles

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

MARIA LUISA GOMEZ-LUS CENTELLES, PROFESORA TITULAR DE UNIVERSIDAD Y DIRECTORA DE LA TESIS DOCTORAL DE D. FELIPE SAINZ GONZALEZ,


INFORMA: Que el trabajo de investigación presentado por D. Felipe Sainz González, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne todos y cada uno de los requisitos exigidos para la colación de grado de Doctor.

Vº Bº
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

DNI

Fdo.  MARIA LUISA GOMEZ-LUS CENTELLES
(Fecha y firma) 7-10-1997

DNI 17.708.569

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

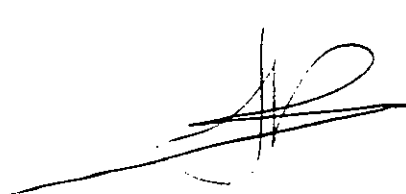
JOSE PRIETO PRIETO, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA I DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

INFORMA: Que una vez examinado el Trabajo presentado por D. Felipe Sainz González, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

8-10-97

El Director del Departamento

Fdo.  JOSE PRIETO PRIETO
(Fecha y firma)

8-10-1997

A mis padres.

A mi hija M^a Victoria.

A mi tío Florentino.

A Carmen.

Deseo expresar mi agradecimiento a todos aquellos que han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral y, muy especialmente :

A los Profesores Doctores M^a Luisa Gómez-Lus Centelles y José Prieto Prieto por la confianza que depositaron en mí y su interés, sin cuya ayuda no habría sabido adentrarme en el tema, dedicándome en todo momento su tiempo y sus conocimientos.

Al Doctor Miguel Peral Alarma por las largas horas compartidas en el quirófano y lo mucho que he aprendido de él.

Al Doctor Hervás, Jefe del Servicio de Microbiología del Hospital Militar "Gómez-Ulla" , por la colaboración y ayuda prestada.

A la Doctora Carmen Ramos, por su colaboración y ayuda prestada desinteresadamente.

A Jose Luis Brita-Paja Segoviano por su colaboración en el desarrollo del estudio estadístico.

A todo el Servicio de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Militar "Gómez-Ulla", donde se llevó a cabo gran parte de este trabajo.

A los Doctores Jose Ramón Ramírez y Teresa Sotelo por su ayuda en el estudio anatómo-patológico.

A mis hermanos por el estímulo y apoyo prestados para la finalización de este trabajo.

INDICE

1 - INTRODUCCION	5
1.1 - Panorama General	6
1.2 - Prótesis Intravasculares	9
1.2.1 - Características de los injertos	12
1.2.2 - Prótesis textiles sintéticas	15
1.2.3 - Injertos de PTFE	19
1.3 - Infección de los injertos sintéticos. Estafilococo	23
1.3.1 - Patogenia de la infección de los injerto	24
1.3.2 - Microbiología de la infección	25
1.3.3 - Morbilidad y mortalidad	26
1.3.4 - Estafilococo	27
1.4 - Vancomicina	33
1.4.1 - Estructura química.	33
1.4.2 - Mecanismo de acción	34
1.4.3 - Espectro de actividad	35
1.4.4 - Efecto antibacteriano asociado a otros antibióticos .	37

1.4.5 - Resistencias	37
1.4.6 - Farmacocinética	39
1.5 - Cefoxitina	42
1.5.1 - Estructura química	42
1.5.2 - Mecanismo de acción	43
1.5.3 - Espectro de actividad	44
1.5.6 - Farmacocinética	45
1.6 - Ciclofosfamida	47
1.7 - Rata Wistar	49
1.7.1 - Características	49
 2 - OBJETIVOS	 51
 3 - MATERIAL Y METODOS	 53
3.1 - Material	54
3.2 - Métodos	56
3.2.1 - Esquema general de trabajo	56
3.2.2 - Creación del modelo quirúrgico	57

3.2.3 - Método microbiológico. Anatomía patológica	60
3.2.4 - Análisis de los datos	61
4 - RESULTADOS	63
4.1 - Modelo quirúrgico	64
4.2 - Microbiología. Anatomía patológica	71
4.3 - Análisis de los datos	74
4.3.1 - Resultados generales	74
4.3.2 - Tasa de ataque	82
4.3.3 - Riesgo relativo	83
4.3.4 - Riesgo atribuible	92
4.3.5 - Fracción etiológica	94
5 - DISCUSION	96
5.1 - Método quirúrgico y microbiológico.....	97
5.2 - Estudio anatomopatológico	106
5.3 - Análisis de los datos	107

6 - CONCLUSIONES	111
------------------------	-----

7 - BIBLIOGRAFIA	114
------------------------	-----

1- Introducción

1.1.- Panorama General

La infección arterial primaria fue descrita por primera vez en 1800 y se debía, en general, a una endocarditis bacteriana. Posteriormente, Stengal en 1923 y Revell en 1945 identificaron como principal causa al estreptococo no hemolítico y el neumococo. Hoy, gracias a los antibióticos, la infección arterial primaria es un problema relativamente raro, aunque sigue teniendo una gran mortalidad¹.

En noviembre de 1950, Jacques Oudot² realizó en un paciente con síndrome de Leriche la primera revascularización de la bifurcación aórtica, utilizando para ello un injerto arterial preservado. Más tarde, el 2 de Marzo de 1951, Schaffer y Hardin resecaron un aneurisma de aorta abdominal infrarrenal usando un *shunt* de polietileno e interponiendo un homoinjerto arterial preservado, falleciendo el paciente por la dehiscencia de la anastómosis aórtica. Unos días después, Dubost y su equipo el 29 de marzo de 1951 en París, realizaron la primera resección completa de un aneurisma de aorta infrarrenal con éxito; utilizaron para ello un injerto heterólogo obtenido de una muchacha que había fallecido tres semanas antes, empleando una vía de abordaje toraco-abdominal.

A partir de esta fecha, se ha avanzado mucho en el desarrollo de prótesis artificiales; gran cantidad de injertos se han utilizado como sustitutos para el homoinjerto arterial, siendo el Dacron y el PTFE

(poplitetrafluoroetileno), los dos materiales sintéticos que han resistido la prueba del tiempo. La prótesis ideal debería endotelizarse aunque ninguna lo consigue por completo.

En la actualidad, la infección protésica es la complicación más grave e importante de los injertos arteriales, aun con el desarrollo que han alcanzado las técnicas quirúrgicas, mejoramiento de la calidad de las prótesis vasculares y la administración profiláctica de los antibióticos; es la complicación más temida por el cirujano vascular. Pueden poner en riesgo la extremidad, así como la vida del paciente con unas tasas de mortalidad y amputación que alcanzan hasta el 34% y 40% respectivamente³.

La prevención de la infección es un objetivo básico en la cirugía vascular pero eliminarla por completo es imposible⁴, ya que las bacterias pueden alcanzar el injerto no sólo durante la cirugía, sino también durante la cicatrización o por episodios de bacteriemias o por bacterias que colonizaban el vaso enfermo y que luego infectan al injerto^{5, 6}.

La incidencia de infección es baja, pero sus consecuencias siguen siendo muy graves; varía de unos grupos a otros y oscila entre el 1 y 5%⁷. Los microorganismos más frecuentemente implicados son el *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Escherichia coli*.

Otro factor a tener en cuenta es el aumento de la esperanza de vida en los pacientes con patología vascular, que posibilita un mayor número de intervenciones quirúrgicas y mayor oportunidad a las formas infecciosas tardías.

Las investigaciones sobre las infecciones de prótesis vasculares requieren modelos experimentales en los que se puedan reproducir las condiciones que se presentan en la clínica humana. La experimentación con animales permite, respetando la normativa de la Comunidad Económica Europea^{8,9,10} y Española^{11,12}, la creación de estos modelos y favorecer el diseño de una pauta de actuación factible.

1.2.- Prótesis Intravasculares

Se define como prótesis, el material artificial que se emplea para sustituir a una parte del organismo malfunctionante o lesionada.

Los injertos vasculares han ido evolucionando a lo largo de la historia; se han utilizado numerosos materiales que han ido modificándose según los resultados obtenidos a corto y medio plazo, quedando abierta una ventana para futuras investigaciones, intentando encontrar el "injerto ideal".

En la tabla (1)¹³ se ve el desarrollo cronológico de los distintos autores y los diferentes materiales protésicos que se han utilizado.

En el caso de los injertos vasculares, se intenta sustituir con el mismo a una porción de segmento arterial lesionado por un proceso aterosclerótico, por un traumatismo vascular o bien por dilatación aneurismática.

TABLA 1

Historia de las prótesis vasculares

Año	Autor	Principal Avance
1906	Carrel	Arterias y venas homologas y heterólogas en perros
1906	Goyanes	Primera vena autóloga transplantada en humanos
1915	Tuffier	Tubos de plata parafinados
1942	Blakemore	Tubos de Vitallium
1942	Hufuagel	Tubos de metacrilato con metileno
1948	Gross	Aloinjertos arteriales
1949	Donovan	Tubos de polietileno
1952	Voohees	Primera prótesis fabricada con Vinyon-N
1955	Egdahl	Caucho siliconado
1957	Edwards and Tapp	Nylon rizado.
1960	Debakey	Dacron
1966	Rosenberg	Heteroinjerto bovino
1968	Sparks	Tubos fibrosos autogenos de Dacron soportados
1972	Soyer	Politetrafluoroetileno(PTFE)
1975	Dardik	Vena del cordón umbilical

La clasificación de los injertos se puede observar en la siguiente tabla¹⁴
(tabla 2).

TABLA 2
Clasificación de los injertos vasculares

<i>Sintéticos</i>	<i>Biológicos</i>	<i>Compuestos</i>
Textiles	Aloinjertos	Injertos rectos termino-terminal
Dacron Woven	Homoinjertos arteriales	Injertos secuenciales
Dacron Knitted	Aloinjertos venosos	
Velour	Vena umbilical	
Biológicos revestidos	Xenoinjertos	
No Sintéticos	Carótida bovina	
Teflon (PTFE)	Carótida canina	
Poliuretano	Tubos fibrocolágeno	
Bioabsorbible	Autólogo	
	Heterólogo	

Los injertos sintéticos más utilizados son los de Dacron y los de PTFE (politetrafluoroetileno expandido). Los injertos de Dacron, clasificados dentro de los textiles, pueden ser hilados (woven) o tejidos (knitted).

Las prótesis biológicas pueden ser humanas (homoinjertos o autoinjertos) o de animales (xenoinjertos o heteroinjertos); los injertos

autólogos o injertos procedentes del propio paciente, pueden ser venosos o arteriales. Un tercer grupo de injertos son los que están formados por una porción sintética y una porción autóloga, que suele ser una porción de vena del propio paciente que va a ser intervenido.

Otra alternativa, derivada del mejor conocimiento de las técnicas criobiológicas, de la inmunología del transplante y de las posibilidades de reducir la antigenicidad de los injertos, es la utilización de aloinjertos arteriales criopreservados. Con la criopreservación se pretende mantener la viabilidad del injerto y de los *vasa-vasorum*, preservando la estructura elástica y colágena de la pared arterial.

La íntima juega un papel esencial en permeabilidad de la reconstrucción arterial y su destrucción comporta un aumento de la vasoconstricción arterial, facilita la agregación plaquetaria y predispone a que aparezca a medio plazo hiperplasia intimal. Por el contrario, la conservación de las células endoteliales hace que persistan las propiedades antigénicas y en consecuencia, se favorece la aparición de rechazo, sea agudo o crónico.

1.2.1.- Características de los injertos.

Las características que debe tener un injerto ideal fueron enumeradas por Scales en 1953¹⁵ y las podemos sintetizar en la siguiente tabla (3):

TABLA 3

Características de Injerto ideal

Biocompatibilidad con el huésped
Resistencia física
Resistencia a la infección
Fácil de esterilizar y de almacenar
Variedad de tamaños
Fácil de implantación
Impermeabilidad a la salida de sangre
No trombogénico
Capacidad de distensibilidad
Bajo coste y fácil de manufactura

La primera característica del injerto es la biocompatibilidad con el huésped; además deberá estar libre de toxicidad, de efectos alérgicos o carcinogénicos.

Los injertos deberán tener una resistencia en el tiempo que impida que, con el mismo, el injerto se deforme, dilate o sea capaz de ser reabsorbido por el organismo.

El injerto debe ser resistente a la infección y debe haber una variedad de ellos que permitan elegir el que sea más adecuado al tamaño de la arteria nativa que pretendemos sustituir.

Deben ser fáciles de manipular y de penetrar por las agujas, debiendo tener una adecuada aproximación entre los bordes de la misma y la arteria a la que vamos a anastomosar, sin que puedan existir escapes de sangre a través de la sutura.

El concepto de porosidad tiene gran importancia en los injertos y ha sido bien estudiado por Wesolowski y colaboradores¹⁶. La porosidad va variando según los distintos materiales, por ejemplo, en los injertos Dacron Woven es de 200-1000 ml/cm²/min y la de los injertos Dacron Knitted es de 1500-4000 ml/cm²/min.

El concepto de trombogenicidad hay que tenerlo presente como una garantía para el éxito del injerto, siendo importante la composición química del mismo, la carga eléctrica, la porosidad y la respuesta del huésped. La adherencia de las plaquetas, el sistema antitrombótico (representado por las prostaciclinas), los activadores del plasminógeno y antitrombina III, juegan un importante papel.

La neoíntima formada en la prótesis varía según el tipo, pudiendo ser excesiva la reacción del organismo y producir la trombosis de la misma. El tejido fibroso penetra y se organiza a través de los poros de la prótesis; una

neoíntima puede ser producida por la difusión de nutrientes si ésta es de un grosor menor de 500 micras¹⁷. La fibrosis periprotésica que se produce por reacción del tejido conectivo disminuye la posibilidad de infección, así como los acodamientos y los seromas periprotésicos. En este sentido, la permeabilidad de los injertos de Dacron a los 5 años es de un 99% en los aortoiliacos, en el sector femoropoplíteo es de un 50% y en el sector distal de un 15% a un 20% ¹⁸.

El concepto de complianza se refiere al porcentaje de variación del radio del vaso por unidad de presión; representa una unidad de variación de la distensibilidad del vaso por unidad de presión, siendo importante para mantener la función óptima del órgano¹⁹. Varía según el tipo de prótesis: es grande en el caso de las venas umbilicales (mayor que en las arterias nativas) y es menor que en éstas en las prótesis de Dacron y de PTFE.

1.2.2.- Prótesis textiles sintéticas

El desarrollo de los injertos textiles se hizo a partir de las experimentaciones de Voorhees y sus colaboradores en 1952. Después de estas iniciativas, se desarrollaron gran variedad de materiales sintéticos para la creación de prótesis vasculares, como fueron Vinyon-N, Nylon, Teflon, Ivalon, Orlon y Dacron^{20, 21, 22, 23, 24}. De todos estos materiales estudiados,

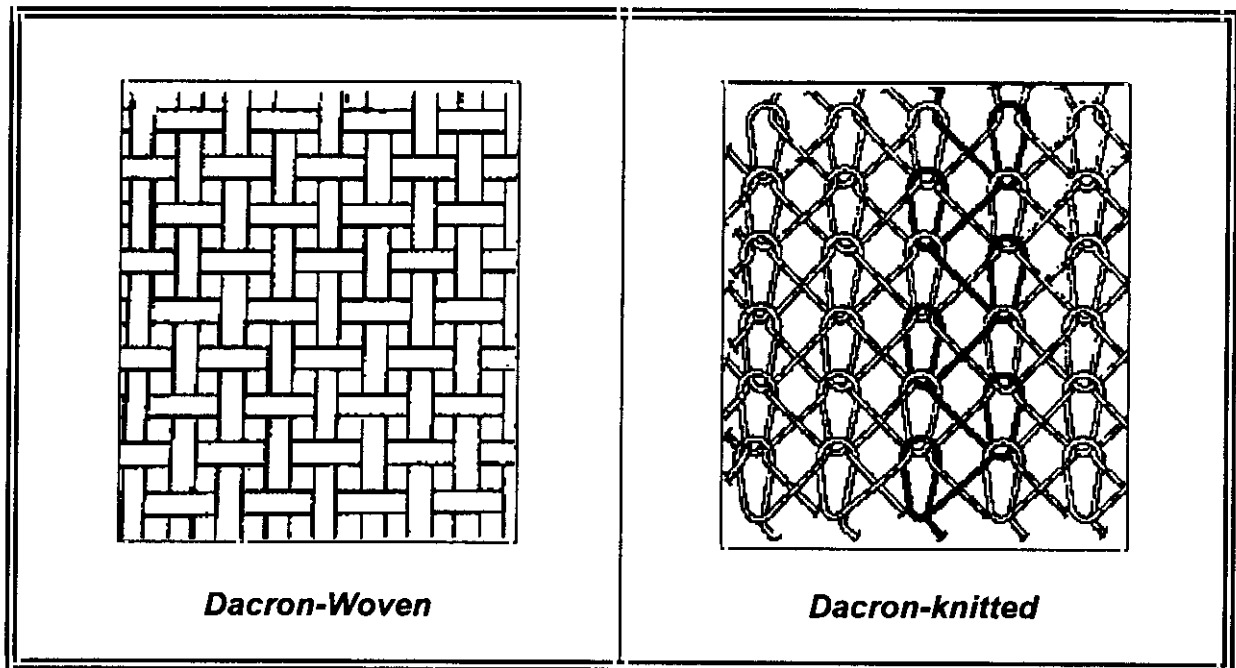
únicamente el Dacron (polietileno) y el Teflon (politetrafluoroetileno) superaron las pruebas para su utilización.

El Dacron puede ser confeccionado para la fabricación de injertos por el hilado, tejido o trenzado de los mismos. El hilo de Dacron es un multifilamento cuya textura es espiral teniendo gran elasticidad. Los injertos hilados o Woven tienen una disposición circunferencial y baja porosidad, por otra parte tienen menos complianza y son más deformables al ser atravesados por las agujas.

Posteriormente aparecieron los injertos aterciopelados que son llamados Velour. Fueron descritos por Hall y colaboradores²⁵ y Lindenauer²⁶, pero quien desarrolló plenamente estas superficies (gráfico 1), fueron Sauvage y sus colaboradores²⁷, pudiéndose aplicar tanto a injertos tejidos (Knitted) como hilados(Woven). Los injertos Knitted tienen mayor porosidad (de 1500 a 4000 ml/cm²/minuto) lo que hace conveniente el precoagularlos. Los Woven tienen baja porosidad (de 200 a 1000 ml/cm²/minuto), teniendo la ventaja de que pueden ser utilizados sin precoagular.

En un principio, estas superficies "aterciopeladas" se disponían en la parte interna de las prótesis, permitiendo la penetración de fibroblastos a través de los intersticios que existen entre la fina trama de Dacron, creando una pseudoíntima; posteriormente se implantaron también en la porción externa de la misma constituyendo los denominados doble Velour creado por Sauvage y colaboradores en 1971.

GRÁFICO 1



Los distintos tipos de prótesis pueden ser *soportadas*, es decir, apoyadas externamente por anillos rígidos de plástico que evitan el colapso de la prótesis por la compresión externa de la misma²⁸, bien por presión por apoyo del paciente (by-pass extraanatómico), o por la compresión de las estructuras adyacentes a la prótesis durante el movimiento (by-pass femoro-poplíteo distal).

Recientemente han aparecido nuevas prótesis de Dacron como son las impregnadas en antibióticos (rifampicina) y aquellas que tienen carbono pirolítico en su interior, lo que disminuye la agregabilidad plaquetaria²⁹.

Szilagyi³⁰, afirmó que la penetración de tejido conjuntivo a través de los filamentos de la prótesis no es esencial para la formación de la pseudoíntima, pero juega una importante función en el futuro desarrollo de la misma. El concepto de endotelización fue introducido por vez primera por Mansfield³¹, refiriéndose al tejido de granulación y las células endoteliales, fibroblastos y macrófagos que aparecen después de la implantación de parches de Dacron en el corazón de perros. La neoíntima desarrollada por los injertos de PTFE era similar a la de Dacron, pero de aparición más precoz³².

Los injertos de Dacron tenían el inconveniente de que debían ser precoagulados, bien con sangre del propio enfermo, bien con plasma previamente preparado, para evitar el sangrado que muchas veces representaba una gran pérdida sanguínea y un enlentecimiento de la intervención. Con la utilización de materiales biológicos aplicados sobre los injertos se evitó este problema disminuyendo la porosidad de los mismos; los materiales utilizados fueron fibrina³³, albúmina³⁴ y colágeno^{35, 36}. Las más utilizadas son las impregnadas en colágeno y gelatina. La clara ventaja de estos injertos, ya comentada, es evitar la precoagulación (*precloting*) y el sangrado. En los injertos de PTFE no es necesario debido a la impermeabilidad del mismo; presentando como inconveniente, mayor sangrado a través de la línea de sutura.

La principal complicación de los injertos de Dacron es la aparición de dilatación, con el tiempo, en algunos de ellos; la dilatación puede aparecer de

modo difuso sobre la prótesis o bien localizado en una zona de ella, dando dilataciones aneurismáticas características³⁷; el porcentaje de las mismas es de un 1% a un 3% y se va incrementando con los años de implantación; esta dilatación puede llegar a producir la rotura del injerto. La aparición de falsos aneurismas anastomóticos³⁸, se ha relacionado con la dilatación que sufre con el tiempo la prótesis de Dacron, pero existen otros factores implicados en su desarrollo, como pueden ser la tensión a nivel de la sutura, la posible infección protésica o la utilización de suturas no adecuadas (como la seda que se utilizaba en las suturas antes de 1960), que representan otros factores que intervendrían en los mismos.

1.2.3.- Injertos de PTFE

Los injertos de Dacron presentan grandes ventajas de utilización en el sector aorto-iliaco, sin embargo en el sector infra-inguinal no son de elección. En 1972 Soyer, a partir de polímeros de Teflon, (descubiertos en 1969 por Robert W. Gore), describe el uso de PTFE en modelo experimental para sustituir la vena cava inferior en animales³⁹; otros estudios experimentales en perros demostraron buenos resultados de permeabilidad. Campbell en 1976 fue el primero que utilizó clínicamente las prótesis de PTFE como injerto arterial⁴⁰.

Las fibras son manufacturadas por calentamiento y posteriormente tienen un proceso de estiramiento, siendo entrelazadas las fibrillas; el tipo de porosidad puede variar, sin embargo, habitualmente la medida interfibrilar es de 30 micras; se trata de un material no textil que puede ser confeccionado con estructura tubular y utilizado como injerto. Es un material químicamente inerte, con alta electronegatividad, que disminuye la agregabilidad plaquetaria y tiene carácter hidrofóbico. Se fueron perfeccionando los modelos iniciales para evitar la producción de las dilataciones aneurismáticas precoces que existían en los primeros.

La porosidad del PTFE es mayor que la de los injertos textiles, sin embargo, los espacios entre las fibras son menores que en aquellos, lo que da lugar a un menor sangrado de las mismas. Los microporos de las prótesis de PTFE tienen de 30 a 40 micras entre las fibras, infiltrándose por elementos fibrohistiocitarios.

Las proteínas se adhieren a su superficie a los 30-60 segundos del contacto con la sangre. Se produce una introducción del tejido conectivo por capilaridad y la endotelización de los injertos de PTFE a través de los poros⁴¹.

Con el tiempo se han ido desarrollando con distinto grosor de pared, dependiendo del tipo de uso de los mismos. También se han creado los modelos "*stretch*" que permiten el estiramiento de la prótesis para el mejor acoplamiento de la misma.

Al igual que las prótesis de Dacron, las prótesis de PTFE pueden estar *soportadas* para evitar la compresión mecánica⁴²; se utilizan en los by-pass extraanatómicos y en los infrageniculares. La utilización de prótesis de PTFE es de elección en los by-pass a vasos distales y se usan cuando la vena safena interna del paciente ha sido utilizada previamente o no es útil para ello. En los casos de troncos distales se ha demostrado la conveniencia de interponer un manguito de vena⁴³; los más empleados son los de Taylor y Miller⁴⁴, que disminuyen notablemente la hiperplasia intimal sobre la anastómosis.

Las modificaciones de estas prótesis han hecho que se puedan utilizar con un buen resultado para injertos aorto-aórticos o aorto-bifemorales⁴⁵. Estudios no randomizados en los que se comparan injertos aorto-iliacos o aorto-bifemorales, no manifiestan diferencias significativas ni en la permeabilidad acumulada ni en las complicaciones, como la formación de falsos aneurismas anastomóticos⁴⁶. Otros estudios randomizados indican unos resultados semejantes, señalando las menores tasas de infección en los injertos de PTFE⁴⁷. El inconveniente que tienen fundamentalmente en cirugía de urgencia (como en casos de aneurismas de aorta abdominal rotos), es el mayor sangrado que se produce en las anastómosis, aunque este inconveniente se ha salvado parcialmente con la utilización de agujas menos traumáticas y de calibre incluso menor que el del hilo.

En caso de trombosis del injerto, son mucho más fáciles de trombectomizar las prótesis de PTFE que las de Dacron y vena autóloga, debido a la superficie lisa que presentan aquellas. En nuestra opinión, la principal ventaja es la mayor resistencia de las prótesis de PTFE a la infección, documentado por distintos estudios realizados^{48, 49, 50}.

Se ha comprobado que las prótesis de PTFE tienen menor tendencia a la agregabilidad plaquetaria y, por tanto, tendrán una superficie menos trombogénica⁵¹. El inconveniente que tienen las prótesis de PTFE es su menor complianza en relación con la vena autógena o con la prótesis de Dacron. Esta discrepancia entre la prótesis y la arteria nativa da lugar a mayor tendencia de formación de aneurismas anastomóticos; debido a ello, es más frecuente la hiperplasia intimal cerca de la anastómosis. Otro inconveniente que presentan las prótesis de PTFE es el mayor precio en comparación con las de Dacron.

1.3.- Infección de los injertos sintéticos

Aunque la prótesis arterial ideal debería endotelizarse y quedar incorporada como un tejido propio del receptor, ninguna lo consigue por completo; es por ello que el injerto permanece como un cuerpo extraño. La utilización de injertos sintéticos ha aumentado en los últimos años, ya que se usan no solamente para las sustituciones arteriales y venosas, sino también como vías de acceso para hemodiálisis y administración de fármacos.

La mejora que ha experimentado el diseño protésico, la técnica quirúrgica y la profilaxis antibiótica, hacen que se haya reducido la infección del injerto al 1%-5%^{7, 52}. Esta frecuencia se ha mantenido estable durante la pasada década. En Estados Unidos unas 10.000 personas al año tienen infección del injerto protésico⁵³. La frecuencia de la infección varía según el lugar de la colocación de la prótesis. Los injertos implantados en el área inguinal, tales como los injertos aorto-bifemorales, femoro-poplíteos y femoro-femorales, tienen mayor índice de infección que los injertos colocados dentro del abdomen. En una serie de 3.652 pacientes sometidos primariamente a injertos aorto-iliacos o aorto-femorales, la incisión inguinal se asoció con un incremento de la incidencia de infección del injerto del 0.34% al 0.43%⁵⁴.

1.3.1.- Patogenia de la infección de los injertos

Los mecanismos por los cuales los microorganismos colonizan los injertos vasculares incluyen :

- 1- Contaminación durante la cirugía.
- 2- Extensión directa desde un tejido adyacente.
- 3- Diseminación hematológica durante un episodio de bacteriemia.

Los injertos colocados en las extremidades inferiores, como hemos comentado, tienen mayor riesgo de infección, lo que refleja mayores índices de contaminación perioperatoria por microorganismos de la piel, si la localización es relativamente superficial. Las infecciones preoperatorias que tienen los pacientes a los que se les va a implantar estos injertos, unidos a enfermedades crónicas asociadas, como la diabetes mellitus, aumentan la incidencia de las infecciones.

Los injertos de la aorta abdominal tienen una incidencia elevada de infección por bacilos entéricos gram negativos, debido probablemente a la contaminación del injerto por gérmenes intestinales. Se ha sugerido que, en las infecciones no sospechadas, los aneurismas aórticos pueden ser los responsables de algunos casos de infección del injerto que se ha implantado. Ilsefritz en 1988⁵⁵ cultivó 266 muestras de pared de aneurismas no infectados, siendo positivos en 33 casos y el microorganismo más común fue el *S. epidermidis*; la incidencia de infección en estos casos fue baja.

Las infecciones de prótesis pueden ser debidas a bacteriemia, pero el riesgo de infección disminuye cuando se incorpora el injerto al tejido del huesped⁵⁶. Después de una reacción inflamatoria inicial, se acumula el tejido fibroso, en la cara externa de la prótesis y una pseudoíntima compuesta de tejido conectivo y fibrina empieza a formarse en la superficie interior del injerto⁵⁷. Una capa endotelial se extiende desde la arteria nativa, pero raramente crece más de 10 mm. más alla de la anastomosis⁵⁸. En los modelos animales, la resistencia del injerto implantado a la infección hematógena se relaciona con el grado de formación de pseudointima⁵⁹.

1.3.2.-Microbiología de la infección

Los estafilococos son los gérmenes más frecuentemente encontrados en las infecciones de prótesis vasculares; también han sido encontrados bacilos gram negativos. Bandyk⁶⁰ encontró, que el *S.epidermidis* compite con *S. aureus* como el patógeno más frecuentemente encontrado. Golstone y Moore ⁶¹ hallaron que el *S. aureus* fue el principal organismo hallado en las infecciones de la ingle, que aparecen dentro de los tres meses y medio primeros; después de este tiempo son más frecuentes los *Staphylococcus* coagulasa negativos.

Las infecciones de los injertos intra-abdominales suelen ser causadas frecuentemente por *E. coli* u otros gérmenes entéricos gram negativos. Datos de varias series^{62,63} indican que se aislaron dos o más microorganismos en el 37% de las infecciones de prótesis; de ellas, el 60% cuando el injerto es intraabdominal y en el 23% de las infecciones de ingle.

1.3.3.- Morbilidad y Mortalidad

La morbilidad y mortalidad varían con la posición del injerto. En una revisión de 84 pacientes con infección de prótesis vascular, O'Hara⁵⁴ encontró una incidencia global de mortalidad a los 30 días del 28%, con una mortalidad al año del 46%. En otras series⁶⁴ la mortalidad de los injertos aorto-bifemorales infectados fue del 23%. Las tasas de mortalidad son menores en las infecciones de injertos distales, siendo de un 14% en series de injertos femoro-poplíteos⁶⁵. La menor tasa de mortalidad, es debido a una mayor facilidad para diagnóstico precoz y a la menor gravedad de la hemorragia, en comparación con los injertos aórticos.

Otra complicación asociada con la infección del injerto es la pérdida de la extremidad alimentada por la prótesis. En una revisión¹⁴

sobre 13 pacientes con infección de injerto aorto-bifemoral, el índice de amputación fue del 38%.

1.3.4.- *Staphylococcus*

Koch en 1878, fué el primero que describió los cocos gram positivos; observó que numerosas enfermedades eran producidas por microorganismos con diferentes patrones de crecimiento: parejas, cadenas, racimos. Rosenbach en 1884 diferenció las distintas especies de estafilococos según la pigmentación de las colonias. Ogston introdujo el nombre de "*Staphylococcus*" para el grupo de micrococáceas que causan supuración e inflamación⁶⁶.

Los microorganismos del género *Staphylococcus* son cocos gram positivos, aerobios y anaerobios facultativos⁶⁷. Se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, principalmente en la piel, glándulas sebáceas y sudoríparas y mucosas de mamíferos y pájaros. A veces se encuentran en la boca, sangre, glándulas mamarias, aparato intestinal, genito-urinario, y vías respiratorias altas de estos huéspedes⁶⁸.

Los estafilococos son bacterias que tienen un diámetro de 0,5-1 μm , inmóviles, que aparecen como elementos aislados, formando parejas, tétradas o bien se agrupan en forma de racimos irregulares⁶⁹. Producen catalasas,

metabolizan el glicerol con producción de ácido y son sensibles a la acción de la lisostafina⁷⁰.

Existen al menos veinte especies diferentes, el *Staphylococcus aureus* es la especie más patógena para el hombre, pudiéndose identificar con facilidad. La identificación de otras especies de *Staphylococcus* necesita la combinación de pruebas bioquímicas, según el esquema de Schleifer y Kloos⁷¹.

El *S. aureus*, puede metabolizar la glucosa por la vía de los ácidos tricarboxílicos hasta ácido pirúvico que, en condiciones aeróbicas, es oxidado a ácido acético y en condiciones anaeróbicas, a ácido láctico. Metaboliza otros azúcares como lactosa, maltosa, fructosa, galactosa, sacarosa y manitol. Reduce los nitratos a nitritos y desdobla la urea. Posee proteasas y lipasas y es capaz de producir fosfatasa alcalina.

La estructura antigénica del *S. aureus* es compleja y mal conocida ; su pared celular está formada por peptidoglicano y ácidos teicoicos. El peptidoglicano confiere estabilidad a su estructura externa y está formado por cadenas de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. Existen dos tipos de ácidos teicoicos ; son polímeros de fosfato de ribitol, que están unidos al peptidoglicano por enlaces covalentes. Tienen capacidad antigénica e inducen a la aparición de anticuerpos.

Muchas especies de estafilococos tienen un especie de cápsula alrededor de la pared bacteriana, de naturaleza polisacarida, que aumenta la virulencia⁷². La membrana celular tiene una estructura lipoproteica, que aísla el citoplasma del medio externo, con mecanismos de transporte activo.

El *S. aureus*, produce una gran variedad de toxinas y enzimas. La propiedad de producir coagulasas es uno de los fenómenos más característicos de la especie, aunque algunas especies de tipo salvaje no sean capaces de producirla. Existen diferentes especies antigénicas de coagulasas, pero todas ellas tienen el mismo mecanismo de acción, activando los diferentes factores de la cascada de la coagulación. Se conocen actualmente cuatro hemolisinas de *S. aureus*, que son química y serológicamente diferentes : α , β , γ , δ ; una cepa puede producir más de una. Las hemolisinas son proteínas que producen una β -hemólisis franca. Tienen capacidad antigénica y los anticuerpos bloquean su acción. La hemolisina α es la principal hemolisina de las cepas humanas de *S. aureus*; tiene un peso molecular de 33.000. La β -hemolisina es producida generalmente por cepas animales y sólo en un 10-20% de las cepas aisladas en seres humanos, es una esfingomielinasa de peso molecular 30.000 que es activada por el ión magnesio.

La leucocidina es producida por la mayoría de los *S. aureus* y está compuesta por dos proteínas electroforéticamente distintas : R=rápida, L=lenta ; tienen capacidad antigénica y son capaces de actuar sinérgicamente

en presencia e ión calcio, produciendo la degranulación de los leucocitos polimorfonucleares. La exfoliatina o toxina epidermiolítica produce lesiones dermatológicas; es una proteína termoestable y acidolábil, tiene un peso molecular de 24.000 y es producida por el 5% de los *S. aureus*. La toxina actúa sobre el estrato granuloso de la epidermis y produce el desdoblamiento de los desmosomas que enlazan las células de esta capa. Produce la necrosis epidérmica tóxica del neonato. Se han descrito dos tipos de exfoliatina: una termolábil y otra termoestable.

La enterotoxina es producida por el 50% de las cepas de *S. aureus*. Existen cinco enterotoxinas serológicamente diferentes (A,B,C,D,E). Causan intoxicación alimentaria, especialmente los tipos A y D. Es debido a la ingestión de la toxina pre-formada en los alimentos contaminados con *S. aureus*. Las enterotoxinas estafilocócicas son proteínas resistentes al calor y relativamente resistentes a la tripsina, de peso molecular 35.000.

Otras sustancias producidas por *S. aureus*, tienen importancia en su patogenicidad. Así tenemos: la termonucleasa que rompe el DNA, la catalasa que desdobla el peróxido de hidrógeno, la hialuronidasa que rompe el ácido hialurónico del peróxido de hidrógeno.

*S. aureus*⁷³ crece bien en medios de cultivo no selectivos. En agar-sangre forma colonias convexas redondeadas de 6-8 mm. En la mayoría de los casos tienen color amarillo dorado debido a la producción de pigmentos

carotenoides. La pigmentación aumenta cuando se incuban durante 48 horas a temperatura ambiente. La hemólisis es otra característica frecuente, observada cuando se cultiva *S. aureus* en agar-sangre, a diferencia de lo que ocurre en otras especies de estafilococo.

S. aureus coloniza con frecuencia la piel y mucosas del hombre, siendo las fosas nasales el lugar más frecuente de colonización, se pueden encontrar en el 20%-40% de los adultos. La vagina también puede ser colonizada, aumentando la frecuencia durante la menstruación. Los neonatos tienen en la zona periumbilical el lugar propicio para la colonización. La piel intacta es resistente a la colonización; lesiones en ella como cortes, rozaduras, eczemas, etc., facilitan la misma.

La predisposición a la colonización por *S. aureus* y la permanencia en estado de portador depende de factores individuales. El 30% de la población son portadores prolongados; en el 50% la colonización puede ser corta y en el otro 20% no llega nunca a ser colonizado. La colonización es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos, diabéticos insulín-dependientes, adictos a drogas por vía intravenosa y pacientes en hemodiálisis crónica. El *S. aureus*⁷⁴ se encuentra en las ropas y objetos en contacto con pacientes colonizados o infectados.

La infección se produce en general en zonas en las que se ha producido una solución de continuidad en la barrera cutánea, como en intervenciones

quirúrgicas, enfermedades cutáneas, lesiones isquémicas, etc. El *S. aureus*, alcanza la puerta de entrada desde otras áreas, en el paciente colonizado; el personal sanitario, puede transmitir la infección bien por ser portador o bien por servir como vehículo indirecto.

En primer lugar se produce la adherencia del estafilococo a las zonas lesionadas de la superficie cutánea. La presencia de material extraño aumenta la predisposición a la infección estafilocócica por facilitar la adherencia de los microorganismos a estas superficies.

La invasión de los tejidos por multiplicación del *S. aureus*, depende de los mecanismos de defensa del organismo. La opsonización⁷⁵ de *S. aureus* es puesta en marcha por activación del complemento, que puede ser mediado por la unión de la IgG a la superficie del microorganismo. La presencia de "slime", proteína A y ácido teicoico en la envoltura externa de *S. aureus*, dificulta la fagocitosis por las células que acuden al foco de infección. Los estafilococos fagocitados pueden sobrevivir intracelularmente debido a las catalasas que desdoblan el peróxido de hidrógeno y a la hialuronidasa que facilita la extensión de la infección.

1.4.- Vancomicina

Waksman⁷⁶ en 1947 define los antibióticos como “sustancias químicas producidas por microbios que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento y a menudo de destruir bacterias y otros microorganismos”.

La vancomicina fue aislada en 1956 a partir de una muestra de tierra procedente de Borneo⁷⁷, obteniéndose el *Streptomyces orientalis*, actualmente *Amycolatopsis orientalis*. Se comercializó dos años después, siendo de gran ayuda en la terapéutica de los gérmenes resistentes a meticilina y, especialmente, por su importancia en el tratamiento del *Staphylococcus aureus*⁷⁸.

1.4.1.- Estructura Química

Es un compuesto polipeptídico cuya fórmula empírica es $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$. Se trata de un glucopéptido tricíclico que posee dos unidades β -hidroxiclorotirosina, tres anillos fenilglicina sustituidos en uno de ellos por un disacárido compuesto de glucosa y vancosamina, N-metil-leucina y acidamida aspártica unidos en una cadena heptapeptídica (figura 1)

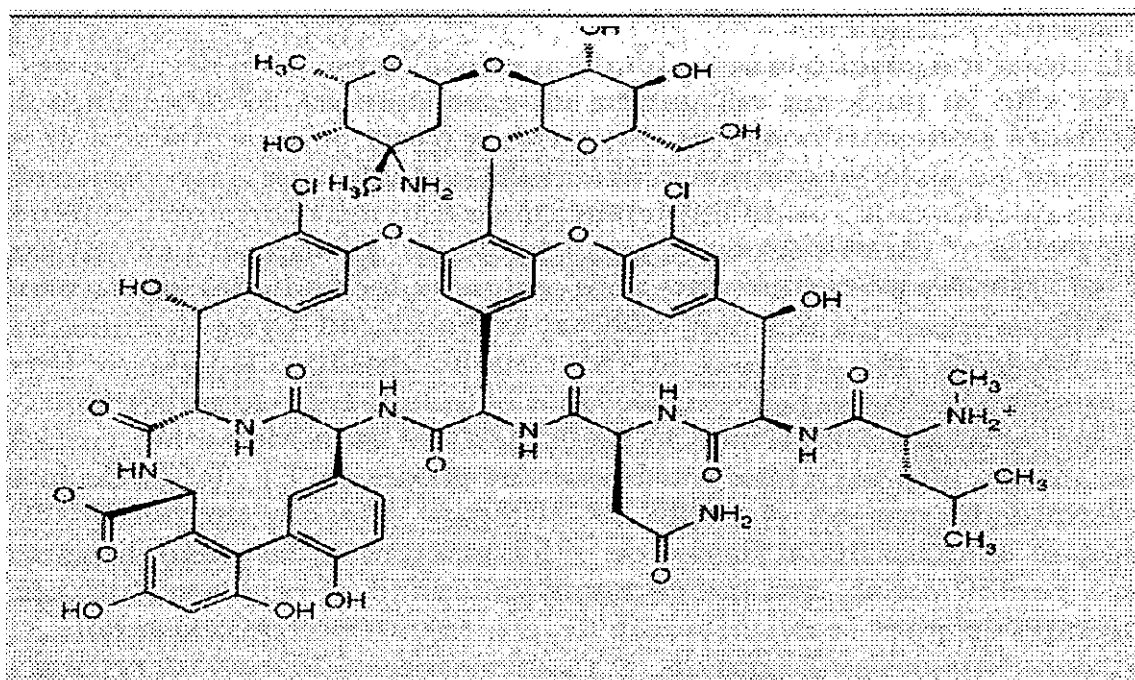


Figura 1 : Estructura química de la vancomicina

1.4.2.- Mecanismo de acción

Es bactericida, interfiere la síntesis de la pared bacteriana de las bacterias gram-positivas⁷⁹; actúa en la fase de crecimiento logarítmico inhibiendo las transglucosilasas; también inhibe las transpeptidasas encargadas de la unión de las diferentes cadenas de polisacáridos. La inhibición de estas dos reacciones enzimáticas impide la polimerización del peptidoglicano, inhibiendo la síntesis de la pared celular con detención del crecimiento y muerte de la bacteria. Otros mecanismos de acción de menor importancia son la alteración de la membrana citoplasmática y la inhibición selectiva de la síntesis de RNA.

1.4.3.- Espectro de actividad

La vancomicina es un fármaco de corto espectro, activo frente a prácticamente todas las bacterias gram-positivas aerobias y anaerobias, involucradas en patología humana^{80,81}. Es activa frente a *Staphylococcus aureus* y los coagulasa negativos como el *Staphylococcus epidermidis*, con unas CMI que varían entre 0.12 y 4 mg/l, tanto para las cepas sensibles como para las resistentes a penicilina y meticilina.

Todas las cepas del *Streptococcus sp.* son muy sensibles a vancomicina. Para el *Streptococcus pneumoniae* es de 0.05 a 2 mg/l, para el *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus agalactiae* de 0.12 a 4 mg/l, para el *Streptococcus bovis* de 0.25 a 4 mg/l y para el *Streptococcus viridans* de 0.05 a 4 mg/l.; no se han detectado cepas resistentes. Las CMI frente a los enterococos, tanto para el *Enterococcus faecalis* como *Enterococcus faecium* oscilan entre 0,25 y 4 mg/l, igual que frente a *Listeria monocytogenes*.

El género *Corynebacterium*, incluyendo *Corynebacterium jeikeium* y *Corynebacterium urealyticum*, es más sensible, con CMI entre 0,12 y 2 mg/l, siendo la vancomicina el antibiótico más activo sobre alguna de las especies^{82, 83}.

Las cepas de *Clostridium* incluyendo el *Clostridium difficile*, son sensibles a vancomicina con CMI semejantes a las otras bacterias gram-

positivas con un intervalo entre 0,25 y 4 mg/l por lo que es uno de los antibióticos de elección para estas infecciones^{84, 85}.

Los *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Actinomyces*, *Arcanobacterium* y *Neisseria gonorrhoeae*^{86,87,88}, habitualmente son sensibles a vancomicina y el *Rhodococcus* también, necesitando para su inhibición menos concentración que con imipenem y ceftriaxona, que pueden volverse inactivos durante el tratamiento y de forma semejante a la de los aminoglucosidos y macrólidos.

El espectro no incluye bacterias gram-negativas aunque en ocasiones es activa frente a la *Neisseria gonorrhoeae* y *Chryseobacterium meningosepticum*.

La actividad frente a cocos gram-positivos abarca *Staphylococcus sp.*, incluyendo cepas de *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa-negativos resistentes a penicilina y meticilina, *Streptococcus sp.*, tanto α y β hemolíticos, como no hemolíticos y *Enterococcus sp.* Dentro de los bacilos positivos, el espectro engloba a *Corynebacterium sp.*, *Bacillus sp.* y *Listeria monocytogenes*. En relación con las bacterias anaerobias, es activo frente a *Clostridium sp.*, *Propionibacterium sp.* y *Eubacterium sp.* Su espectro incluye cocos anaerobios y microaerófilos y, aproximadamente, el 50% de las cepas de *Actinomyces sp.*

Algunas géneros como *Leuconostoc* sp., *Pediococcus* sp. y *Erysipelothrix rhusiopathiae* son intrínsecamente resistentes a vancomicina.

1.4.4.- Efecto antibacteriano asociado a otros antibióticos

En la mayoría de los casos que se ha asociado vancomicina a otros antibióticos para el tratamiento de cepas problema o moderadamente sensibles⁸⁹, en las que se necesita una acción bactericida, se ha producido un efecto sinérgico.

La asociación con rifampicina es sinérgica *in vitro*, no estando tan claro en la clínica. Con los aminoglucósidos, no se consigue efecto bactericida sobre los enterococos en más del 80% de las ocasiones. Este efecto también se consigue sobre *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus bovis* y estreptococos hemolíticos. Frente a *Clostridium difficile*⁹⁰, el efecto suele ser aditivo. Se ha descrito aumento de sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a ciprofloxacino en presencia de vancomicina⁹¹, con efecto sinérgico en el 70% de las cepas probadas y de enterococos también con ciprofloxacino.

1.4.5.- Resistencias

La resistencias a la vancomicina no son frecuentes; se necesitan al menos siete mutaciones genéticas⁹²; en 1978 se describieron las primeras

resistencias producidos por *Lactobacillus sp.*⁹³. Aunque la vancomicina es activa frente a cepas de *S. aureus* sensibles y resistentes a la meticilina, se han recogido varios casos de fracasos terapéuticos en endocarditis por este microorganismo⁹⁴.

Los primeros datos de resistencia al *Staphylococcus epidermidis* son de 1981 recogidos por Cherubin. En España en 1992 la resistencia se situaba en el 0.1%⁹⁵.

En 1987 se describió la resistencia de la vancomicina al *S. haemolyticus* en un paciente sometido a diálisis peritoneal ambulatoria; a partir de esta fecha se recogen en muchas publicaciones la aparición de cepas resistentes a este antibiótico⁹⁶.

Hay descritas tres tipos de resistencia a vancomicina: tipo A (de alto grado: CMI > 256 mg/dl), tipo B (de bajo grado: CMI entre 32 y 256 mg/l) y tipo C (también de bajo grado, con CMI 16 mg/l). La resistencia del tipo A se ha descrito en *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, la tipo B también en *Enterococcus faecium* y la tipo C en *Enterococcus gallinarum*. En los últimos años han aumentado la incidencia de infecciones por *Enterococcus* resistentes a vancomicina. Los genes de resistencia a vancomicina, pueden ser potencialmente transmitidos a otros organismos gram-positivos⁹⁷.

1.4.6.- Farmacocinética

a) Absorción.

La absorción de la vancomicina a través del aparato digestivo es muy pobre, por lo que la vía oral no se utiliza en la terapéutica habitual, a no ser que se quiera disponer de concentraciones elevadas en la luz intestinal como es el caso de la colitis pseudomembranosa. La vía intramuscular al ser muy dolorosa no se utiliza.

La vía de elección es la intravenosa, siendo recomendable la infusión lenta, de forma que se administren 7.5 a 15 mg/min. Puede ser administrada por vía intraperitoneal para el tratamiento de infecciones en pacientes sometidos a diálisis peritoneal crónica, produciéndose una absorción sistémica del 54% al 65%.

En pacientes sin inflamación meníngea, la vancomicina atraviesa poco la barrera hematoencefálica, por lo que debe administrarse por vía intratecal; cuando la barrera hematoencefálica se encuentra alterada por un proceso inflamatorio, la administración por vía intravenosa puede alcanzar concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo.

b) Distribución.

La distribución de la vancomicina después de la administración intravenosa corresponde a un modelo tricompartmental. Presenta una buena

distribución tisular, lo que permite alcanzar concentraciones terapéuticas en numerosos territorios orgánicos.

c) Eliminación .

La vancomicina se excreta por vía renal preferentemente, a través de la filtración glomerular, interviniendo también la excreción tubular. El 80% a 90% de la dosis administrada se elimina en la orina de las 24 horas siguientes, por lo que habrá que ajustar las dosis en casos de insuficiencia renal. La eliminación hepática juega un papel secundario en la eliminación del fármaco, no suponiendo un porcentaje superior al 5% de la eliminación total del fármaco. La vida media de la eliminación de la vancomicina es de unas 6 a 7 horas.

d) Dosificación

La vancomicina se utiliza en pacientes adultos con función renal normal, con una posología de 600 mg cada 6 horas; con esta pauta se pretende no producir una concentración máxima por encima de 50-60 mg/l, que se habría relacionado con el aumento de la toxicidad.

e) Efectos secundarios

- *Ototoxicidad*: Es poco frecuente aunque se han descrito algunos casos. La ototoxicidad aumenta si se administra con otros fármacos que también lo son.

-*Nefrotoxicidad*: Actualmente se admite que la nefrotoxicidad de la vancomicina se sitúa entre el 5 y el 10 % y que puede aumentar hasta un 35% cuando se utiliza en asociación con aminoglucósidos. La mayor parte de los pacientes en

los que se produce un aumento de la creatinina sérica tenían concentraciones valle de la vancomicina superiores a 10 mg/l. Las cifras de creatinina se normalizan cuando se realiza un ajuste de la dosis teniendo en cuenta los niveles séricos de pico y valle debido al estrecho margen terapéutico que tiene, con objeto de individualizar la dosis y conseguir una mejor relación beneficio-riesgo.

-Otras reacciones adversas: Las primeras reacciones adversas de la vancomicina tenían una alta incidencia de flebitis, fiebre, escalofríos y la aparición del síndrome del “cuello rojo” y “hombre rojo”; estas complicaciones han disminuído de forma espectacular con la purificación del fármaco y con la administración lenta del mismo a un ritmo no superior a 15 mg/min, en pacientes con función renal normal ; presentandose este efecto adverso en algunas ocasiones en las que se produce una paso rápido de la solución antibiótica.

1.5.- Cefoxitina

La cefoxitina es una cefalosporina de segunda generación. Las cefalosporinas representan un amplio grupo de fármacos con un espectro y actividad muy semejante. Resultan de la condensación de un anillo beta-lactamámico que es el principal, con otro dihidrotiazina. Tienen de común con las penicilinas el primer anillo.

La cefoxitina ha sido utilizada como profilaxis antibiótica en cirugía cuando se implantan injertos vasculares, debido a la frecuente aparición de los gérmenes gram positivos y gram negativos sensibles a la misma, tanto aerobios como anaerobios en estas intervenciones^{98, 99}. Se han realizado estudios, comparando las cefalosporinas de segunda generación con otros betalactámicos, como amoxicilina-clavulánico¹⁰⁰.

1.5.1.- Estructura química

La estructura química de la cefoxitina es la expresada en la formula de la figura 2.

La cefoxitina al igual que otras cefalosporinas¹⁰¹, tienen la apariencia de polvos cristalinos de color blanco, solubles en agua y sensibles a la luz.

Se presentan como viales de polvo seco y solvente para solución extemporánea, que debe ser empleada al poco tiempo de su preparación.

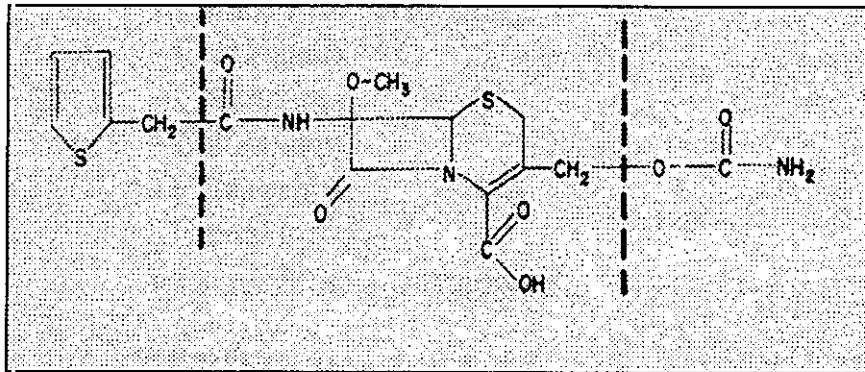


Figura 2 : Estructura química de la cefoxitina

1.5.2.- Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de las cefalosporinas es muy similar al de las penicilinas, actúa inhibiendo la síntesis del peptoglicano mureina y así inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana de los gérmenes sensibles a ellas.

Se produce un mecanismo¹⁰² competitivo con las enzimas transpeptidasas y carboxipeptidasas que encargan de la formación de los puentes de pentaglicina responsables de la unión de las cadenas lineales de N-acetilglucosamina y N-acetilmurámico. Las transpeptidasas y carboxipeptidasas, que reconocen como sustratos a las penicilinas y

cefalosporinas, son denominadas *proteínas fijadoras de penicilinas* (PBP), han sido descritas 8 proteínas fijadoras de penicilinas.

Existen además de las carboxipeptidasas y transpeptidasas, las endopeptidasas y las mucopeptidasas, que intervienen todas ellas en los estadios finales de la síntesis del peptidoglicano de la pared bacteriana. Las endopeptidasas o mucopéptidasas son enzimas autolíticas, que actúan conjuntamente con las otras dos enzimas mencionadas, pero cuando aquellas son bloqueadas, las endopéptidasas funcionan de forma descontrolada y producen la lisis bacteriana, siendo en último término la acción bactericida de estos antibióticos efecto de las mencionadas enzimas.

La actividad antibacteriana de los cefalosporánidos dependerán de tres factores:

- Accesibilidad a la “diana”(PBP de la pared celular), a través de la membrana externa.
- Resistencia a las betalactamasas.
- Afinidad a las PBP.

1.5.3.- Espectro de actividad

Es activa¹⁰³ frente a cocos gram positivos excepto enterococos y *S. aureus* meticilín resistente con CIM de 5-10 veces superior que las cefalosporinas de primera generación, es decir que tienen una menor

actividad. Es activa frente a *Clostridium sp.* (excepto el *Clostridium difficile*), *Neisseria sp.* y enterobacterias, con CIM parecida al cefamandol, es menos activa que este frente a *Salmonella sp.* , *Shigella sp.* y *H. influenzae*. Es activa frente al 50% de las *Serratia sp.* *In vitro* , *L. pneumophila* es sensible. Es activa frente a bacilos gram negativos anaerobios : *Fusobacterium sp.* y *Bacteroides sp.*, incluyendo el 80% de *B. fragilis*. Es muy estable frente a las betalactamasas. El punto de corte de gérmenes sensibles CIM< 8 mg./l., resistentes < 32mg/l.

1.5.4.- Farmacocinética

a) Absorción

No se absorbe por vía oral. Se suele utilizar por vía intramuscular o intravenosa, absorbiéndose por vía peritoneal.

b) Distribución.

La difusión tisular y humoral es buena, pudiendo encontrarse niveles terapéuticos en tejidos y líquidos orgánicos.

c) Eliminación.

Se elimina en el 85% por vía renal, mediante filtrado glomerular y secreción tubular; la eliminación biliar es menor al 2%.

d) Dosificación.

La dosis en el adulto es de 1-2 g. cada 4-8 horas por vía intramuscular o intravenosa. La dosis en el niño es 80-160 mg/kg/día repartidos en 4 a 6 dosis. Pico sérico es de 24 mg/l con 1 g. intramuscular ; 110 mg./l con 1g. intravenoso. La vida media es de 8 horas. Se fija a las proteínas en un 70%. Habrá que ajustar la dosis en casos de insuficiencia renal, no afectándose en casos de insuficiencia hepática. No se han descrito efectos adversos en el embarazo.

Se requieren dosis altas de estos antibióticos a nivel sanguíneo para evitar el crecimiento bacteriano. Para los estafilococos y estreptococos que tienen bajo CMI no hay riesgo de tener dosis bajas de antibiótico, con los gram negativos coliformes se necesitan concentraciones mínimas de 8-10 ml/l ¹⁰⁴.

e) Efectos Secundarios¹⁰⁵

- Reacciones locales* : Pueden producirse, como dolor en la zona de inyección si la administración es intramuscular y de flebitis si es intravenosa.
- *Rash maculo-papular* : Escasamente se produce, el prurito, la fiebre, la eosinofilia y las reacciones alérgicas, son así mismo raras.
- *Gastrointestinales*: Pueden aparecer nauseas, vómitos y síntomas de colitis pseudomembranosa.
- *Hematológicos*: Es raro la aparición de eosinofilia, neutropenia, anemia hemolítica y trombocitopenia.

- *Hepáticos*: Se han comunicado aisladamente aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (GOT, GPT, LDH, fosfatasa alcalina).
- *Renales*: Se han observado, aumentos transitorios de la creatinina y de la urea. En algunos casos se ha producido fallo renal agudo.

Existe evidencia de alergia cruzada, parcial entre cefoxitina y otros fármacos beta-lactámicos.

1. 6. - Ciclofosfamida

La ciclofosfamida¹⁰⁶ es un fármaco alquilante muy utilizado en procesos neoplásicos. Este agente alquilante ataca el enlace 3'-5' del DNA y RNA, provocando la disrupción del polímero. Produce alquilación de los hidróxilos del ácido fosfórico de las cadenas adyacentes; producen también la introducción de grupos alquílicos en las bases nitrogenadas, siendo el punto de ataque preferente el nitrógeno en posición 7 de la guanina. Los agentes alquilantes reaccionan con los grupos fosfóricos de los fosfolípidos de las membranas celulares, explicándose por este mecanismo la inhibición de la glicolisis y la respiración.

La ciclofosfamida ha sido utilizada en experimentación animal, usando el poder de disminuir la hematopoyesis, así como la disminución de células formadoras¹⁰⁷. Ha sido así mismo utilizada en ratas Wistar en las que se ha

creado una línea celular en *cortex*, por su poder inmunosupresor¹⁰⁸. Otros derivados de la ciclofosfamida también se emplean en ratas, en tratamientos de gliomas¹⁰⁹.

La vía de administración intraperitoneal, igual que en nuestro estudio, ha sido utilizada en ratas de experimentación¹¹⁰. La neutropenia¹¹¹ que se produce por la administración de ciclofosfamida disminuye la gran capacidad de la respuesta inmunitaria de las ratas y facilita el estudio del efecto experimental de los antibióticos^{112, 113}. La rata wistar es uno de los animales de experimentación en los que más ampliamente ha sido utilizada¹¹⁴; la dosis empleada en la mayoría de los estudios⁵ consultados es de 225 mg/kg de peso, que se considera suficiente para causar inmunosupresión.

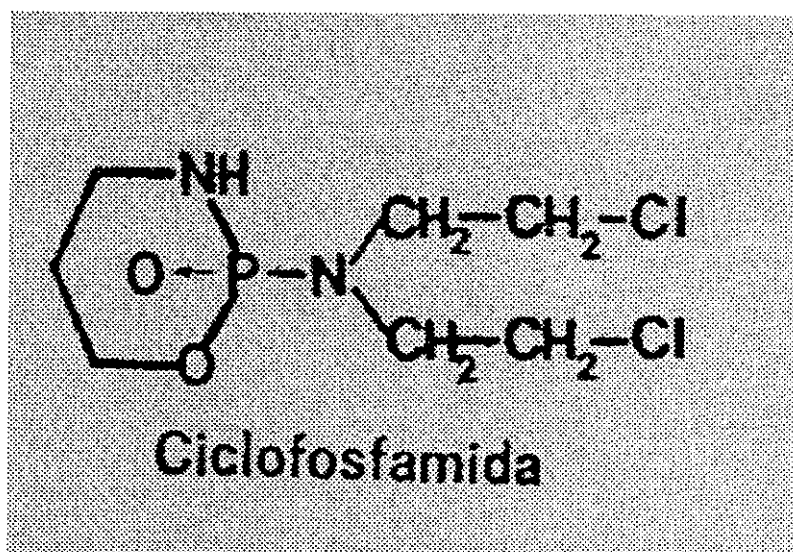


Figura 3 : Estructura química de la ciclofosfamida

1.7.- Rata Wistar

En este estudio, se eligió como animal de experimentación a la rata Wistar por considerar que el modelo con este animal presentaba mayor eficiencia (resultados obtenidos y coste ocasionado para obtenerlos). Dada la alta resistencia natural de las ratas a las infecciones, se decidió inmunodeprimirlas para aumentar la eficiencia del modelo (condiciones ideales) y su efectividad (condiciones reales).

Fue seleccionada por H.H. Donaldson, en el Instituto Wistar de U.S.A.

1.7.1.- Características

Son ratas albinas, de peso medio, con un rápido crecimiento, son dóciles y fáciles de pinchar.

Periodo de gestación es de 22 días. El número de crías por camada es de 11.02. Las cifras de peso al destete en hembras es de 42 g. +/- 4 y en machos 43 g. +/- 4.

La pubertad en las hembras es alcanzada a las 34 días y en los machos de 27 días. La pubertad en relación con el peso en las hembras se alcanza en hembras a las 101 g. \pm 12.7 y en los machos 63.3 g. \pm 6.8.

En cuanto a su manipulación, la rata Wistar es de fácil manejo en el laboratorio, es dócil, se cogen sin dificultad no presentando agresividad.

2 - Objetivos

2 - Objetivos

- 1 - Desarrollar un modelo quirúrgico experimental de infección de prótesis vasculares de DACRON y PTFE en animal pequeño (ratas Wistar).
- 2- Demostrar que la rata Wistar es un animal de experimentación adecuado para la creación del modelo.
- 3- Comprobar la infección de prótesis vascular, después de la inoculación con *Staphylococcus aureus*.
- 4- Estudiar la eficacia terapéutica de la cefoxitina y vancomicina en el modelo desarrollado.
- 5- Comparar el distinto comportamiento de las prótesis ante la infección y con estos antibióticos.

3 - Material y Métodos

3.1.- Material

Animal de experimentación:

Se utilizó un lote de 93 ratas Wistar adultas (47 hembras y 46 machos), divididas en 6 grupos de 15 animales cada uno. Los grupos eran homogéneos en edad, peso y sexo.

Microorganismo:

Se utilizó *Staphylococcus aureus*, cepa ATCC 25923, obtenida del Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Como inóculo se usó una concentración de 10^8 ufc./ml., calculado según la escala de MacFarland, se utilizó 0,02 ml.

Medicación anestésica:

- Anestesia: ketolar, atropina, diazepam.
- Analgesia: buprenorfina
- Material habitual para la administración de fármacos.

Material de preparación del campo quirúrgico:

- Máquina de afeitar animales de laboratorio, povidona yodada, material habitual para limpieza del campo quirúrgico.

Material de cirugía:

- Microscopio quirúrgico.
- Prótesis de Dacron impregnada en colágeno.
- Prótesis de PTFE.
- Material quirúrgico estéril: bisturí nº15, pinzas de disección, tijeras de disección tipo Mecenbaunt, porta-agujas, pinzas y tijeras de microcirugía, seda triangular 3/0 para puntos de separación y cierre de la vía, Prolene 7/0 para el cierre del retroperitoneo, Dexon 5/0 para el cierre de la aponeurosis, Dermalon 9/0 para la sutura vascular.
- Material habitual para mantener condiciones estériles: guantes, mascarilla, bata, gasas, paños, etc.

Inmunosupresor:

- Ciclofosfamida: 225 mg / Kg.

Antibióticos:

- Vancomicina: 20 mg por rata.
- Cefoxitina: 20 mg por rata.

3.2. - MÉTODO

3.2.1. - Esquema general de trabajo

Se trata de un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, randomizado (por bloques) y ciego.

De las 93 ratas, fueron excluidas 3, 2 machos por fallecimiento intraoperatorio no relacionado con el experimento y 1 hembra por estar preñada.

Las 90 ratas restantes se dividieron en 6 grupos (15 en cada grupo) ; se hicieron 2 grupos control sin antibiótico (uno para las prótesis de Dacron y otro para las de PTFE):

- 15 ratas con prótesis de Dacron y sin antibiótico (DO)
- 15 ratas con prótesis de Dacron y con vancomicina (DV)
- 15 ratas con prótesis de Dacron y con cefoxitina (DC)
- 15 ratas con prótesis de PTFE y sin antibiótico (PO)
- 15 ratas con prótesis de PTFE y con vancomicina (PV)
- 15 ratas con prótesis de PTFE y con cefoxitina (PC).

El día de la primera intervención, las ratas son identificadas marcándolas con rotulador indeleble en las colas; una vez terminada ésta, se introducen en jaulas etiquetando el número de rata y el día de la intervención.

A los 10-12 días se reintervienen para extraer la prótesis que se introduce en un tubo de ensayo estéril con 5 cc de suero fisiológico y se traslada inmediatamente al laboratorio.

3.2.2 - Creación del modelo quirúrgico

Se inicia con anestesia intramuscular en región glútea de rata de raza Wistar, utilizando el siguiente coctel:

- ketolar 5 mg
- atropina 2 mg
- diazepam 2 mg

tomando de la misma 0,8 c.c. calculado para el peso de las ratas utilizadas. La analgesia se realiza con 0,25 c.c. de buprenorfina subcutánea. A los 5 minutos la rata quedará sedada, relajada y analgesiada, manteniendo respiración espontánea.

Se rasura el abdomen y se pasa a la mesa de operaciones, colocando la rata con la parte ventral hacia arriba (decúbito supino), sobre un tablero de disección. Posteriormente se pinta el abdomen con povidona yodada, se procede a la sujeción de la rata al tablero con esparadrapo en las patas anteriores y posteriores y fijadas al tablero con agujas intramusculares.

A continuación, se procede a la incisión de la piel, con bisturí nº15, desde xifoides a la porción inferior del abdomen, abriendo la pared abdominal a través línea media. Se secciona la pared abdominal, a través de la línea

alba, y el peritoneo con tijeras de disección. La pared abdominal es separada, con cuatro puntos de tracción en las porciones superior e inferior de la laparotomía media realizada; se colocan agujas intramusculares inclinadas que traccionen estos puntos con un ángulo de unos 35 grados con el fin de que soporten la tensión que sobre ellas se aplica.

Se explora la cavidad abdominal y se inyecta localmente sobre el peritoneo, ciclofosfamida; seguidamente se procede a la evisceración del paquete intestinal (intestino delgado y grueso) hacia la derecha, seccionando con tijeras de microcirugía las posibles adherencias de los mesenterios; seguidamente se administra el antibiótico elegido sobre el peritoneo, según cada grupo y se cubre con una gasa humedecida con suero fisiológico el paquete intestinal.

A partir de éste momento continuamos la disección con microscopio y material de microcirugía. Se identifica en retroperitoneo, por transparencia, los uréteres, vena cava y aorta con sus ramas (entre otras estructuras anatómicas).

Se realiza la sección del peritoneo posterior, disecando la aorta infrarenal hasta su bifurcación. Se liga con Prolene de 7/0, si hay alguna rama aórtica que dificulta la disección y se prepara la aorta para la colocación del parche protésico de tamaño 1,5 x 0,8 mm (Dacron-Colágeno o PTFE-pared fina, según el grupo); se procede al clampaje con microclanes del segmento infrarenal de aorta elegido, procediéndose a la apertura longitudinal de la

aorta con bisturí del nº11, completada con tijera de microcirugía; se lava con suero fisiológico en jeringa, y se procede a la sutura del parche en el segmento de aorta abierto por medio de 6 puntos sueltos de Dermalon 9/0. Se sueltan los clanes y se procede a la hemostasia, que suele ser suficiente con la simple compresión, precisando en ocasiones algún punto adicional de hemostasia. Se inoculan sobre la angioplastia aórtica 0,1 ml de inóculo de cepa ATCC 25923 y se cierra retroperitoneo, con 4 puntos sueltos de Prolene de 7/0.

Se coloca el paquete intestinal en su posición anatómica y se procede al cierre de la pared abdominal con Dexon 5/0 en sutura continua en bloque. La piel se cierra con seda 3/0 con puntos sueltos. Se aplica povidona yodada sobre la herida quirúrgica y se introduce en una jaula habitual para ratas, iniciando tolerancia a líquido a las 2 horas del final de la intervención e iniciando tolerancia a sólidos al día siguiente.

A los 10-12 días se realiza la extracción de la prótesis, procediéndose a la reintervención de igual manera descrita anteriormente. Se procede a identificar la prótesis disecando la porción proximal y distal de la misma y realizando el despegamiento de la vena cava adyacente ; se procede a la ligadura de la aorta proximal y distal a la angioplastia con sutura de Prolene 5/0 y se cierra la cavidad abdominal en la forma descrita previamente. A pesar de la ligadura de la aorta el 75% de los animales sobrevive debido a la circulación colateral que es capaz de desarrollar.

3.2.3. - Método microbiológico. Anatomía patológica

Staphylococcus aureus es un microorganismo que crece bien en condiciones de aerobiosis al no tener grandes requerimientos metabólicos.

En el laboratorio, la prótesis extraída se incubó en medio agar Columbia sangre (medio diferencial sin actividad selectiva que permite el crecimiento de cocos gram positivos) y agar Cled (medio diferencial sin actividad selectiva que permite el crecimiento de cocos gram positivos y enterobacterias) durante 18 a 24 horas, apareciendo unas colonias lisas blandas y regulares de coloración blanca o amarillo dorada.

La primera prueba de identificación del microorganismo, se realiza mediante la tinción de Gram, observando cocos gram positivos agrupados o en racimos. La identificación se realiza mediante la positividad de las siguientes pruebas como son : prueba de la catalasa y la fermentación de la glucosa, prueba de la coagulasa, la fermentación del manitol y la ADNasa termoestable.

Se hizo un estudio del comportamiento anatomopatológico de los dos tipos de prótesis implantados en ratas del grupo control, con tinción de Hematoxilina-Eosina y técnica de Masson.

3.2.4. - Análisis de los datos

Los datos fueron estudiados por medio de los programas SPSS y EPI-INFO. Se comprobó la normalidad de las variables continuas EDAD y PESO y se agrupó la muestra por los valores de las variables de confusión: sexo, edad y peso.

Se realizó un primer estudio de estadística descriptiva que consistió en el cálculo de los estadísticos siguientes de las variables continuas:

- Medidas de centralización: media, mediana y moda.
- Medidas de dispersión: desviación estándar y rango.

Se estudió la relación de la variable INFECCIÓN (Si/No) con las variables PRÓTESIS y ANTIBIÓTICO por medio de las tablas de 2x2 ; se hizo un χ^2 en las cualitativas.

En todos los casos se considera que los datos son estadísticamente significativos al 95% ($p < 0.05$).

Se cruzaron las variables INFECCIÓN con PRÓTESIS e INFECCIÓN con ANTIBIÓTICOS obteniéndose los siguientes grupos:

1. Dacron-Cefoxitina vs. Dacron-Vancomicina (DC - DV).
2. PTFE-Cefoxitina vs. PTFE-Vancomicina (PC - PV).
3. Dacron-Vancomicina vs. PTFE-Vancomicina (DV - PV).
4. Dacron-Cefoxitina vs. PTFE-Cefoxitina (DC - PC).

5. Dacron-Cefoxitina vs. PTFE-Vancomicina (DC - PV).

6. Dacron-Vancomicina vs. PTFE-Cefoxitina (DV - PC)

en los cuales se calcularon:

- Las tasas de ataque (individual y por grupos).
- Riesgo relativo (razón de las incidencias) .
- Riesgo atribuible (al factor de riesgo): diferencia de los riesgos absolutos de enfermedad.
- Fracción etiológica del riesgo: porcentaje del riesgo de enfermedad atribuible a la exposición al factor de riesgo.

4 - RESULTADOS

4.1 - Modelo quirúrgico

La descripción gráfica del modelo quirúrgico creado en este estudio se refleja en las siguientes fotografías:

Fotografía 1: Preparación del campo quirúrgico.

Fotografía 2: Apertura de la cavidad abdominal.

Fotografía 3: Separación y tracción de las paredes abdominales.

Fotografía 4: Evisceración del paquete intestinal.

Fotografía 5: Disección microscópica de la aorta.

Fotografía 6: Comparación del tamaño de la aorta y de aguja intramuscular. Fotografía 7: Clampaje de la aorta infrarrenal.

Fotografía 8: Arteriotomía longitudinal de la aorta.

Fotografía 9: Inicio de sutura de prótesis sobre aorta con puntos sueltos.

Fotografía 10: Progresión de sutura protésica.

Fotografía 11: Finalización de la sutura de la prótesis.

Fotografía 12: Desclampaje aórtico con hemostasia adecuada.

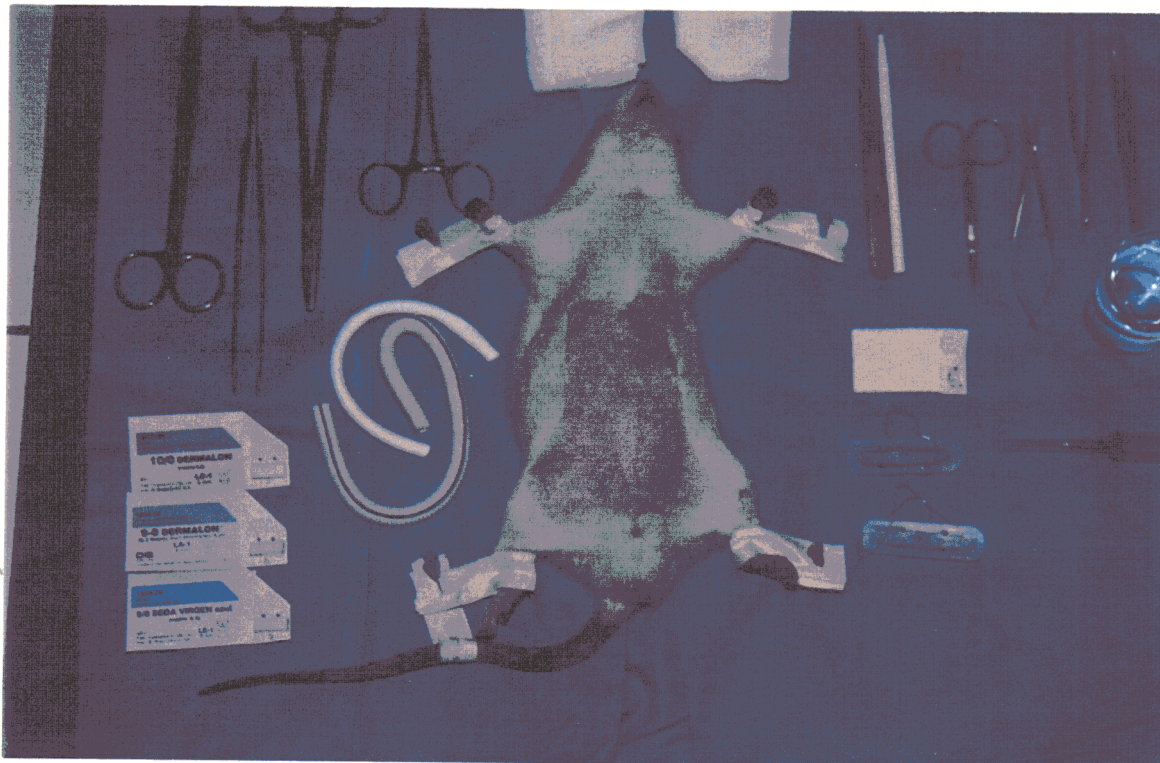


Foto 1. Preparación del campo quirúrgico



Foto 2. Apertura de cavidad abdominal



Foto 3. Separación y tracción de las paredes abdominales

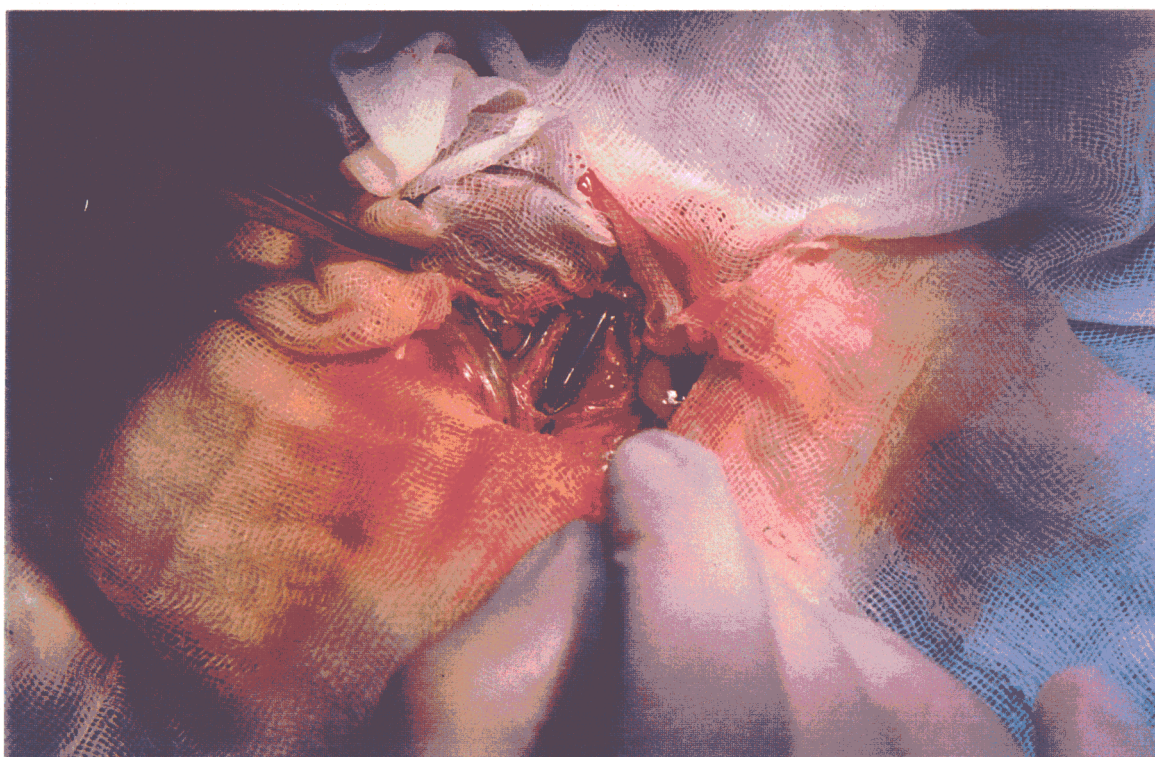


Foto 4. Evisceración del paquete intestinal

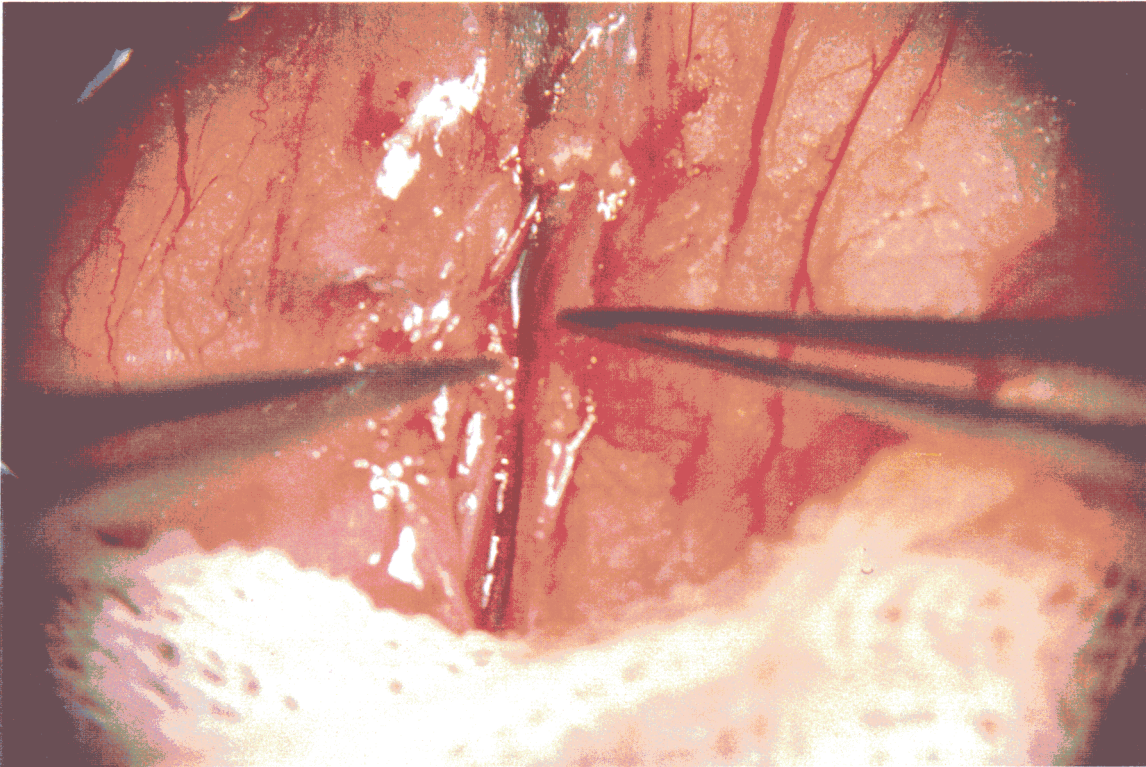


Foto 5. Disección microscópica de la aorta

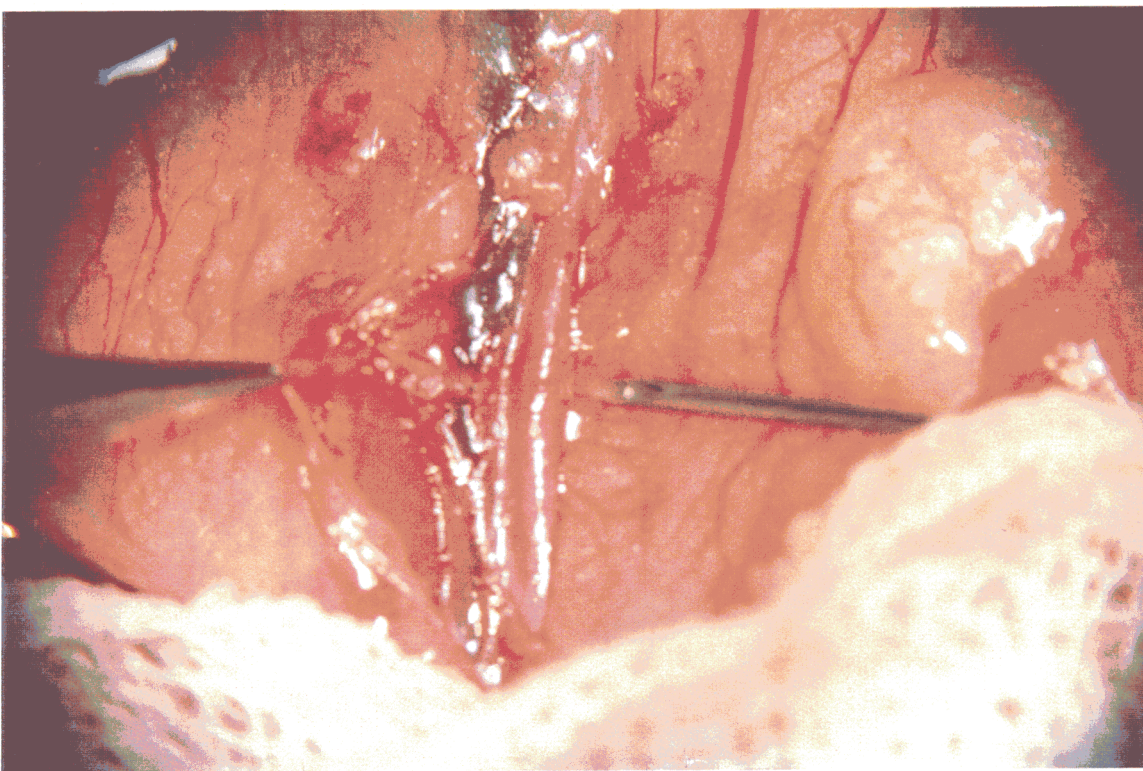


Foto 6. Comparación del tamaño de la aorta y de aguja intramuscular

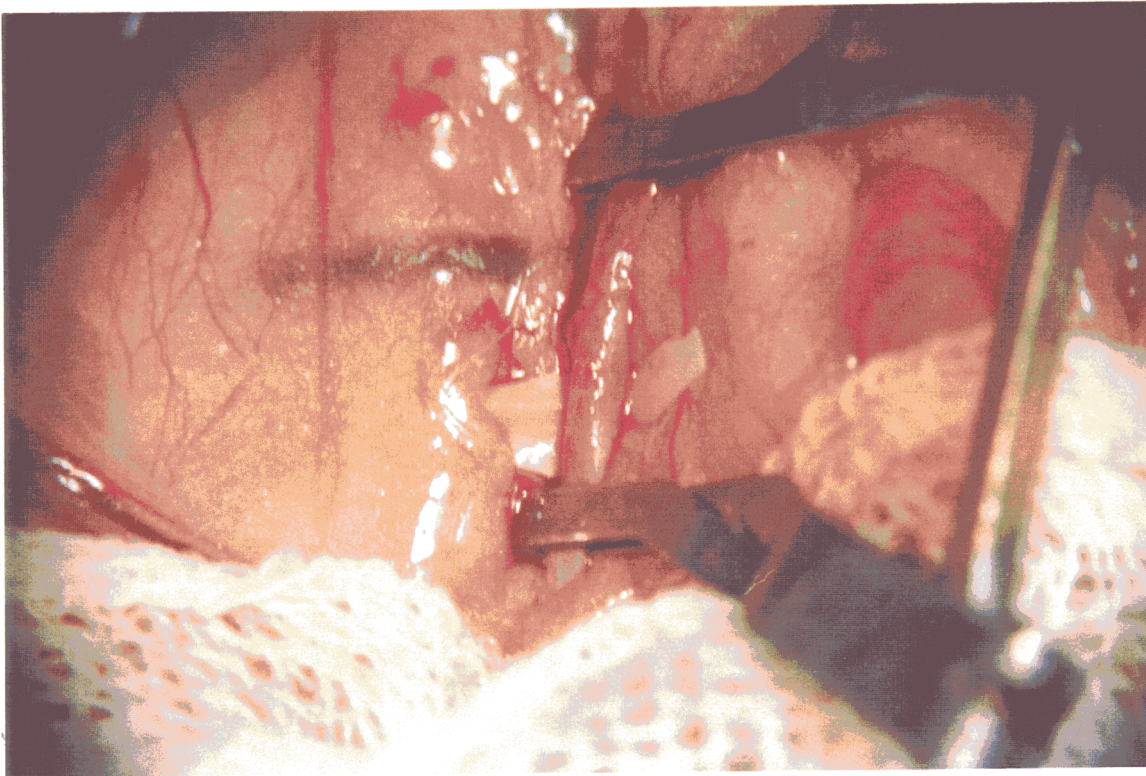


Foto 7. Clampaje de la aorta infrarrenal

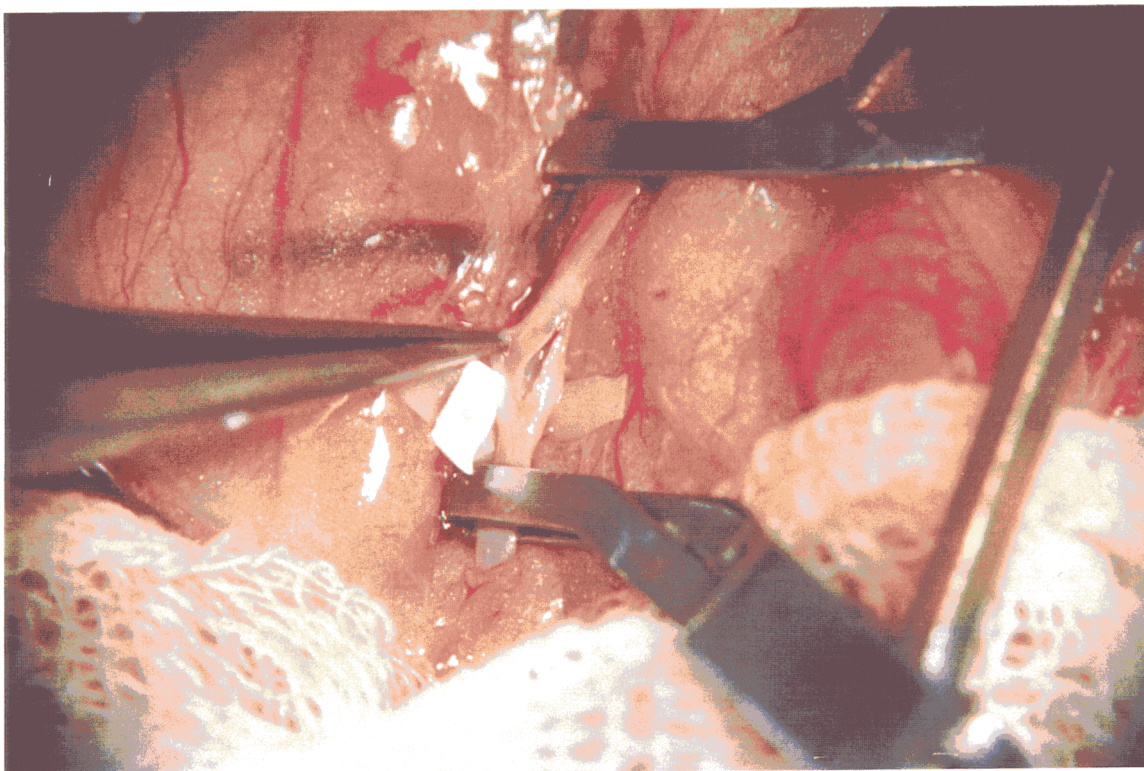


Foto 8. Arteriotomía longitudinal de la aorta

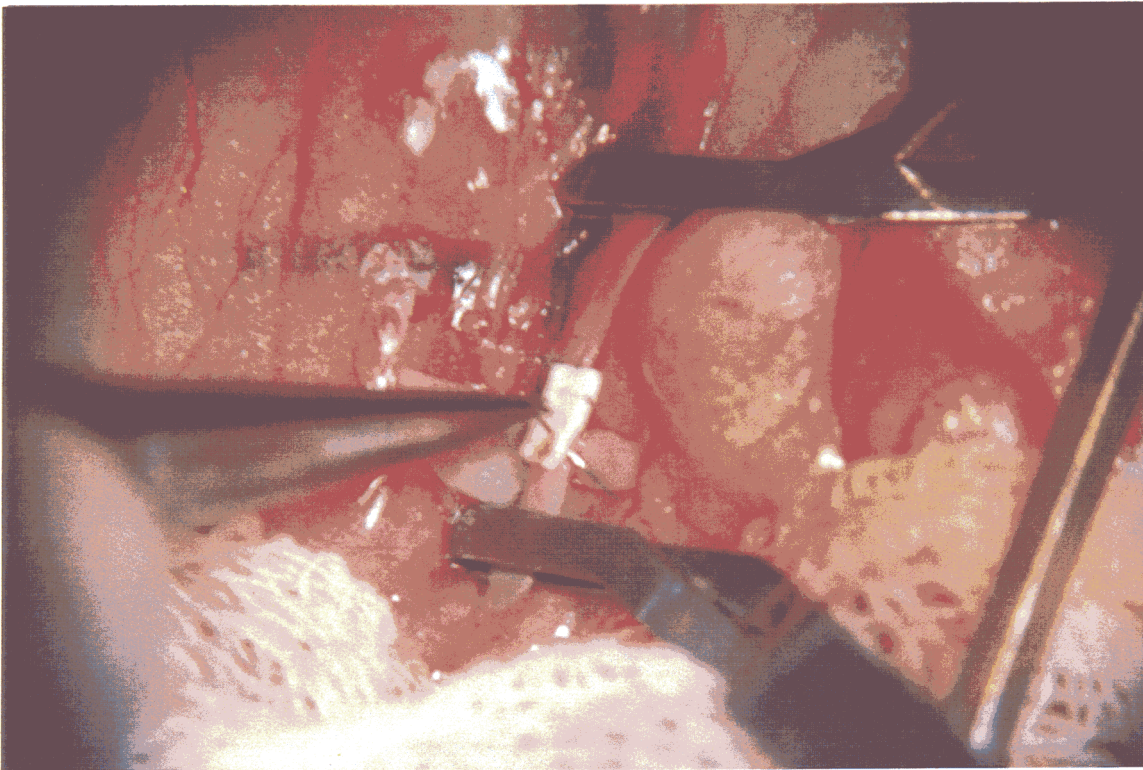


Foto 9. Inicio de sutura de prótesis sobre aorta con puntos sueltos

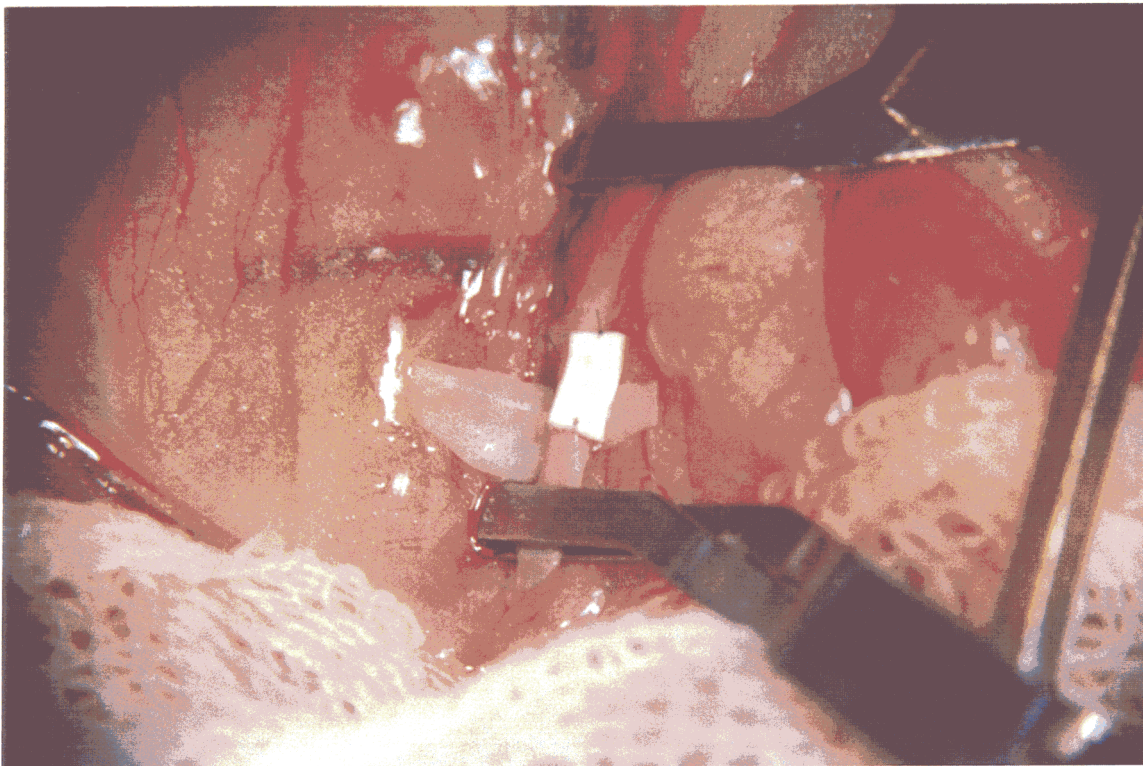


Foto 10. Progresión de sutura protésica

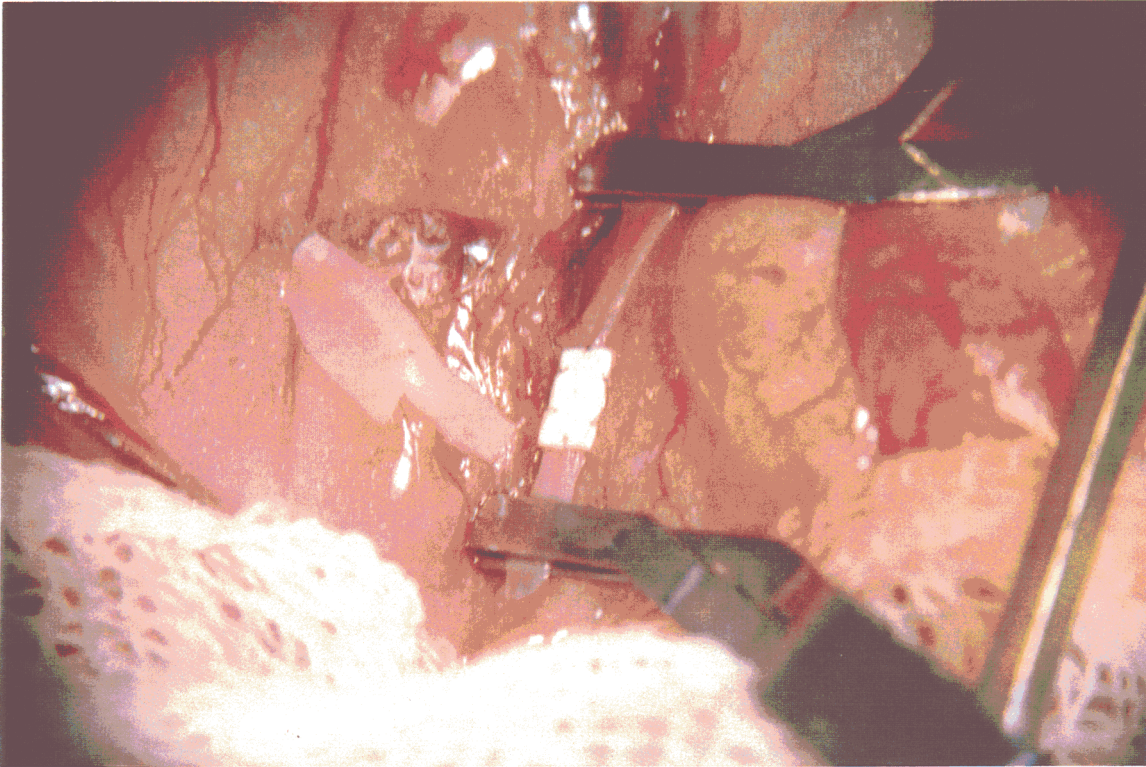


Foto 11. Finalización de la sutura de la prótesis

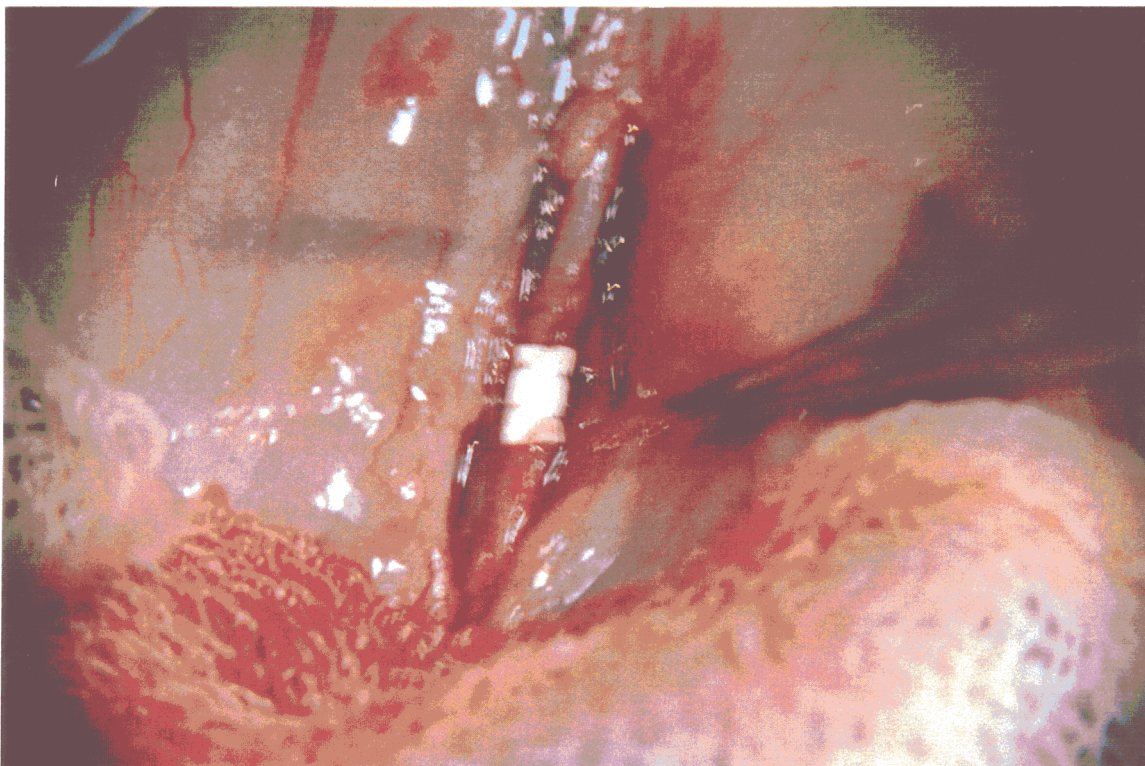


Foto 12. Desclampaje aórtico con hemostasia adecuada

4.2. - Microbiología. Anatomía patológica.

El microorganismo creció en racimos. Dieron positivos los resultados de las siguientes pruebas:

- Tinción de gram.
- Prueba de la catalasa.
- Fermentación de la glucosa.
- Prueba de la coagulasa.
- Fermentación del manitol.
- ADNasa termoestable.

Las fotos 13 a 16, muestran la anatomía patológica de los dos tipos de prótesis en los grupos control :

Fotografía 13 : Fibras de PTFE en pared arterial x 400.

Fotografía 14 : Intergración de las fibras de PTFE.

Fotografía 15 : Fibras de Dacron en el interior de la luz aórtica.

Fotografía 16 : Integración de las fibras de Dacron con la pared arterial.

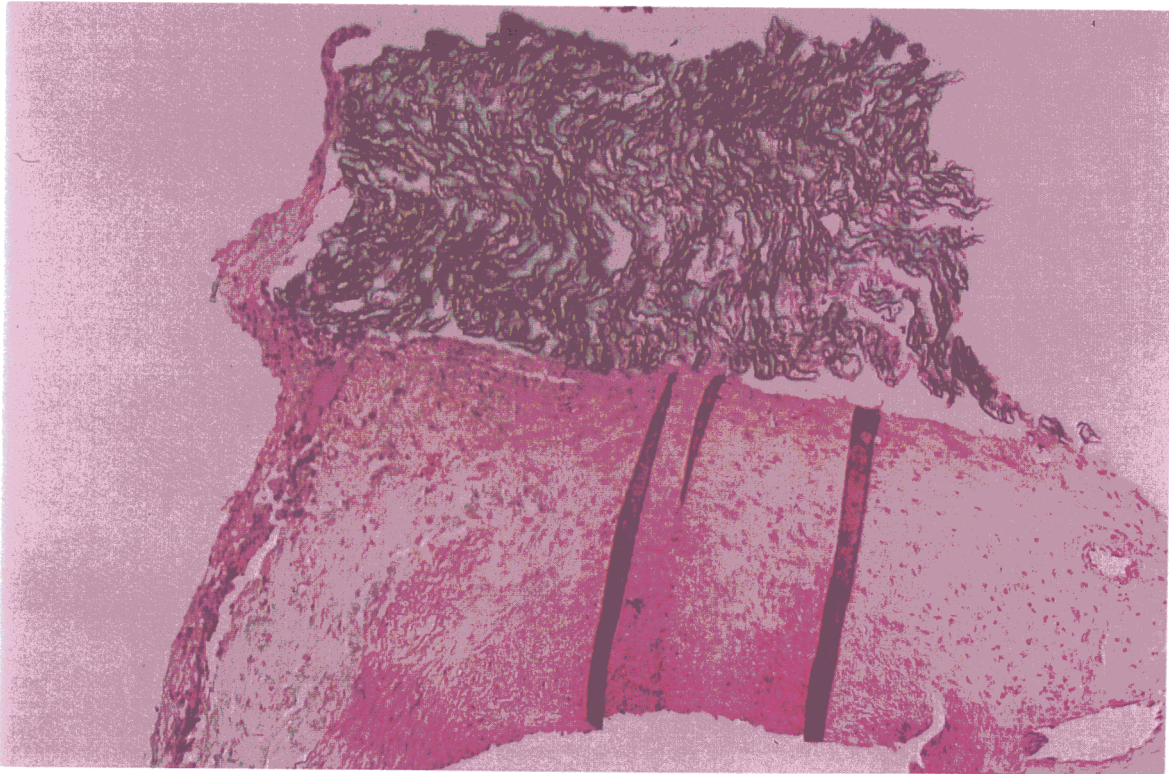


Foto 13. Fibras de PTFE en pared arterial X 400

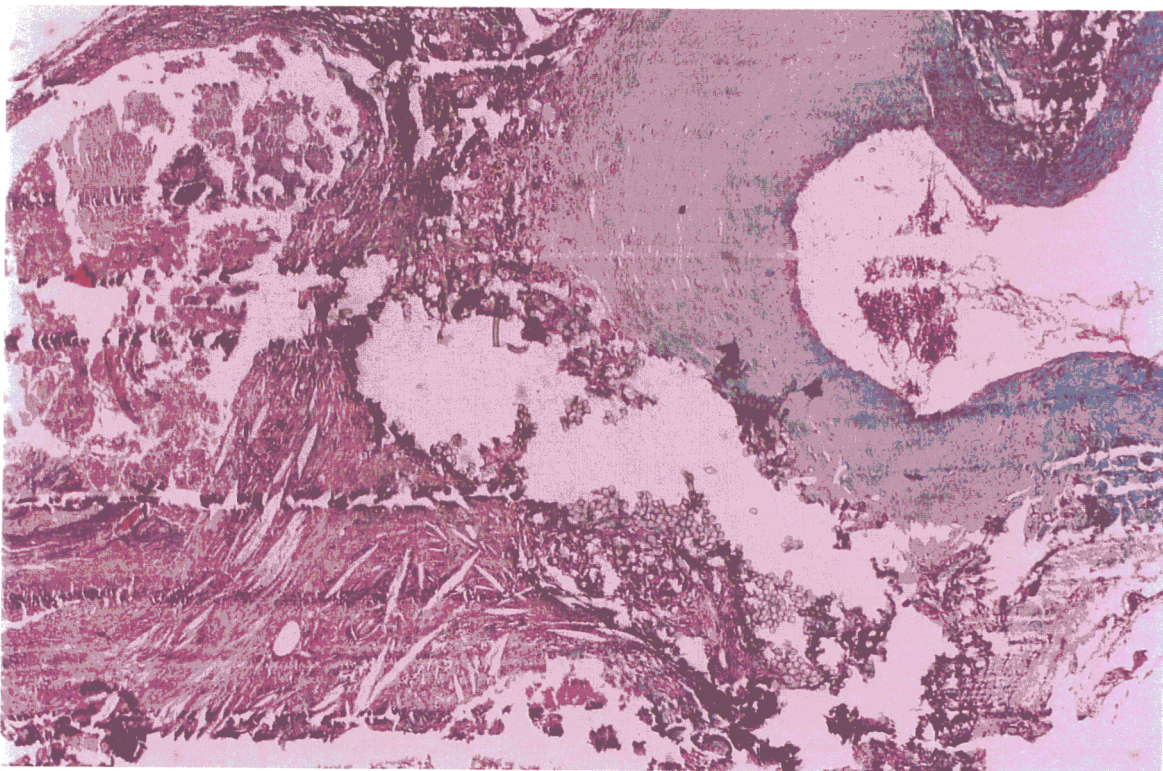


Foto 14. Integración de las fibras de PTFE

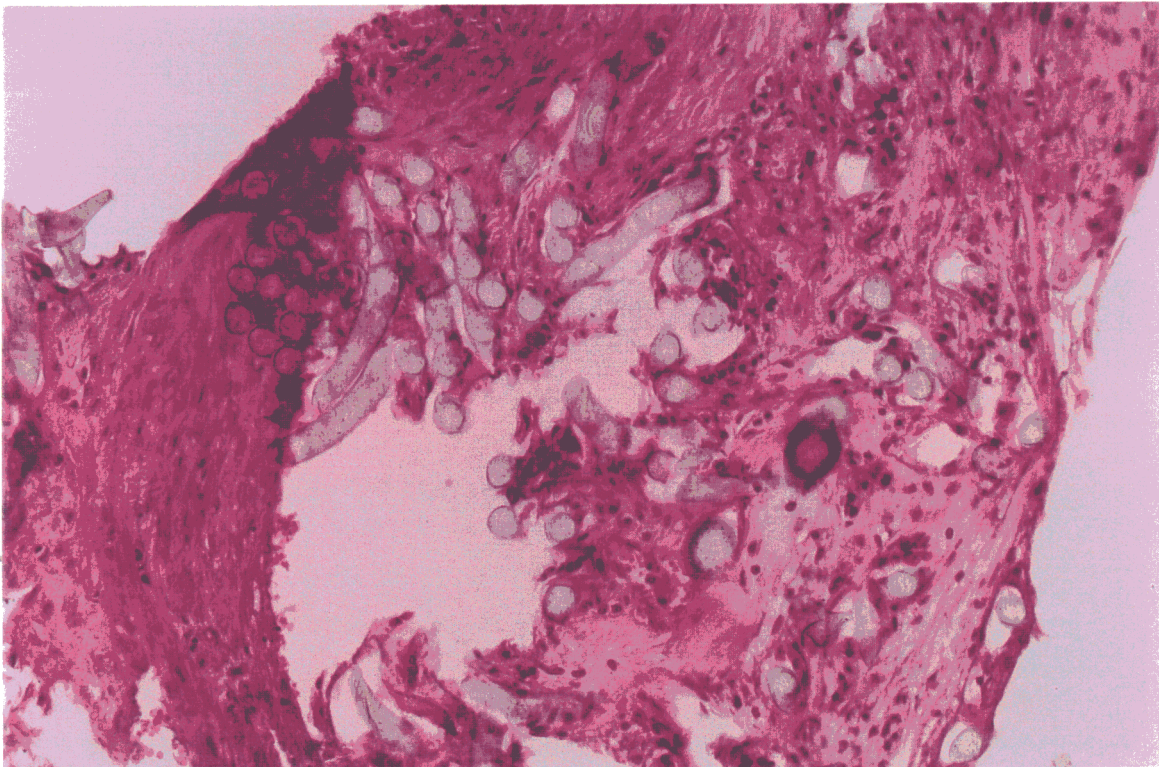


Foto 15. Fibras de Dacron en el interior de la luz aórtica

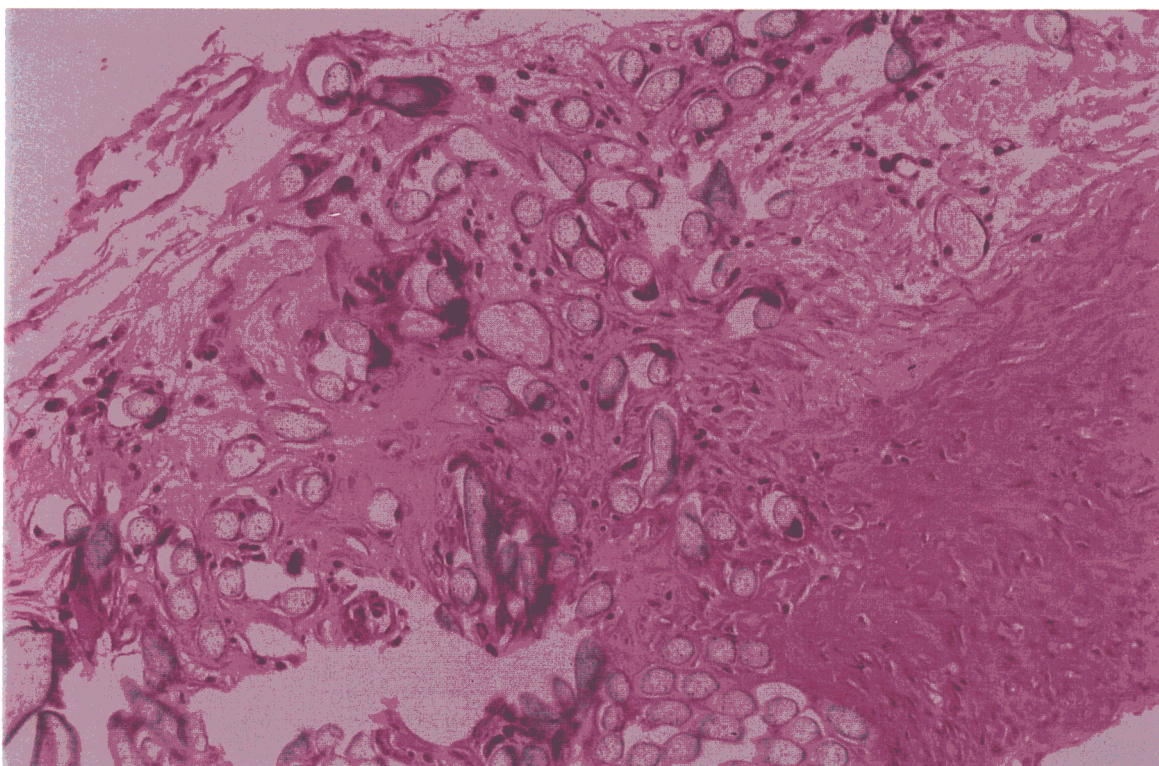


Foto 16. Integración de las fibras de Dacron con la pared arterial

4.3 - Análisis de los datos

4.3.1 - Resultados generales

El peso medio fue de 197 \pm 2.3 g., y la edad media de 50.1 \pm 5.5 semanas.

- Los valores de los estadísticos (media, mediana, moda, desviación estándar y rango), para las variables de sexo y edad se muestran en la tabla 4.
- La distribución de las prótesis respecto al sexo viene reflejada en la tabla 5, (gráfico 2).
- El número de animales infectados según la prótesis usada se recoge en la tabla 6, (gráfico 3).
- El número de ratas infectadas con cefoxitina y vancomicina así como las ratas infectadas según se hayan empleado o no antibiótico se refleja en las tablas 7 y 8, (gráficos 4 y 5).

- El número de ratas infectadas en el grupo control (sin antibiótico), el grupo con vancomicina y el grupo con cefoxitina se separan en la tabla 9, (gráfico 6).
- La relación de ratas infectadas según el tipo de prótesis viene recogida en la tabla 10, (gráfico 7).

Tabla 4 : Valores estadísticos de peso y edad

Estadístico	Peso (gramos)	Edad (semanas)
media	197,7	50,1
mediana	197,0	50,0
moda	198,0	50,0
desv. St	23,0	5,50
rango	105,0	20,0

Tabla 5 : Tipo de prótesis respecto al sexo

	Dacron	PTFE	Total
Hembras	23	23	46
Machos	22	22	44
Total	45	45	90

RR = 1,00 ; χ^2 Pearson = 0.00 ; Valor de P = 1.00

No hay diferencias en la distribución del tipo de prótesis respecto al sexo de las ratas.

Gráfico 2

Distribución por Sexo y Prótesis

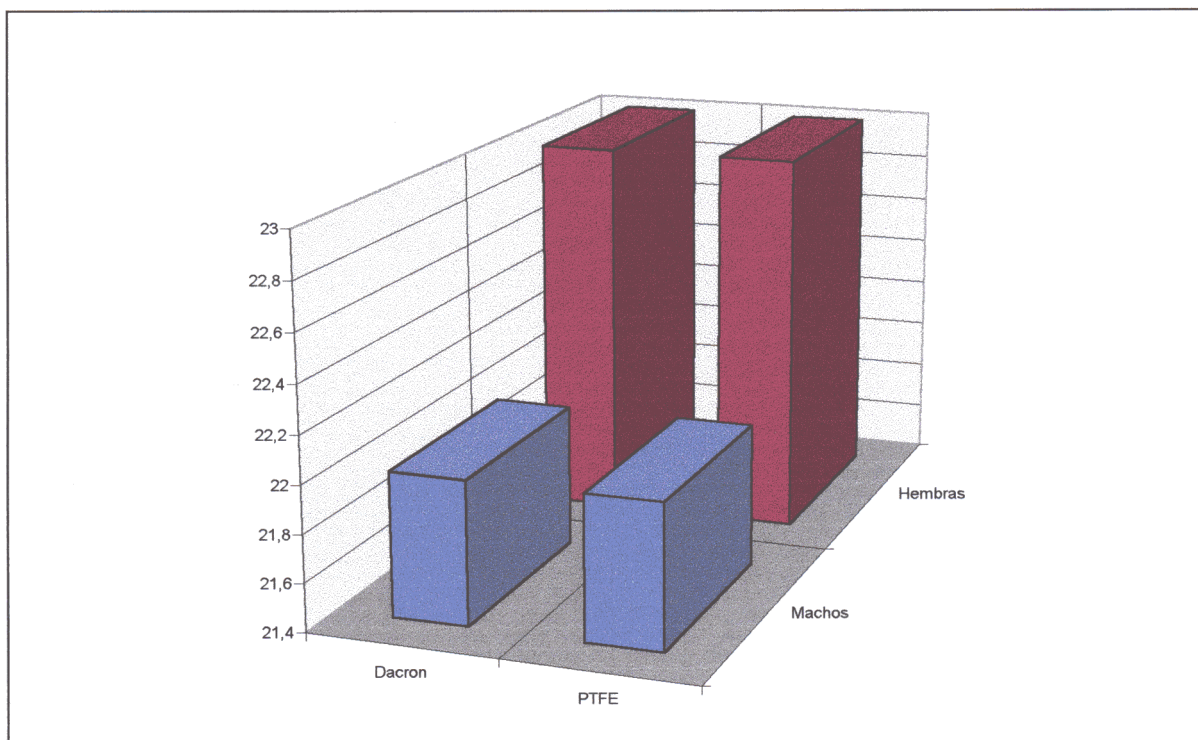


Tabla 6 : Ratas infectadas según prótesis

	Infectadas	No Infectadas	Total
Dacron	30	15	45
PTFE	23	22	45
Total	53	37	90

RR = 1,30 .

La probabilidad de infectarse es un 30% más alta en el grupo con la prótesis de Dacron respecto al grupo con PTFE.

Gráfico 3

Ratas Infectadas Según Prótesis

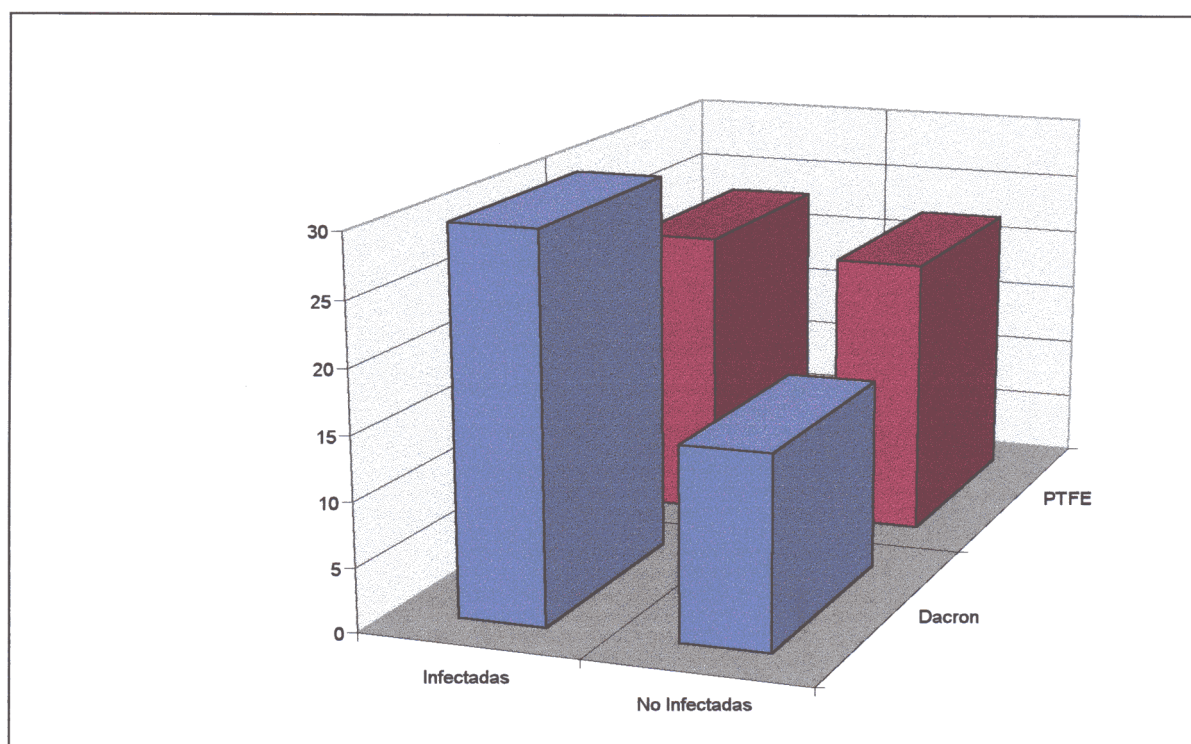


Tabla 7 : Ratas infectadas según antibiótico:

	Infectadas	No Infectadas	Total
Cefoxi.	15	15	30
Vanco.	11	19	30
Total	26	34	60

$$RR = 1,36$$

La probabilidad de infectarse es un 36% más alta en el grupo tratado con cefoxitina respecto al grupo tratado con vancomicina.

Gráfico 4

Ratas Infectadas según Antibiótico

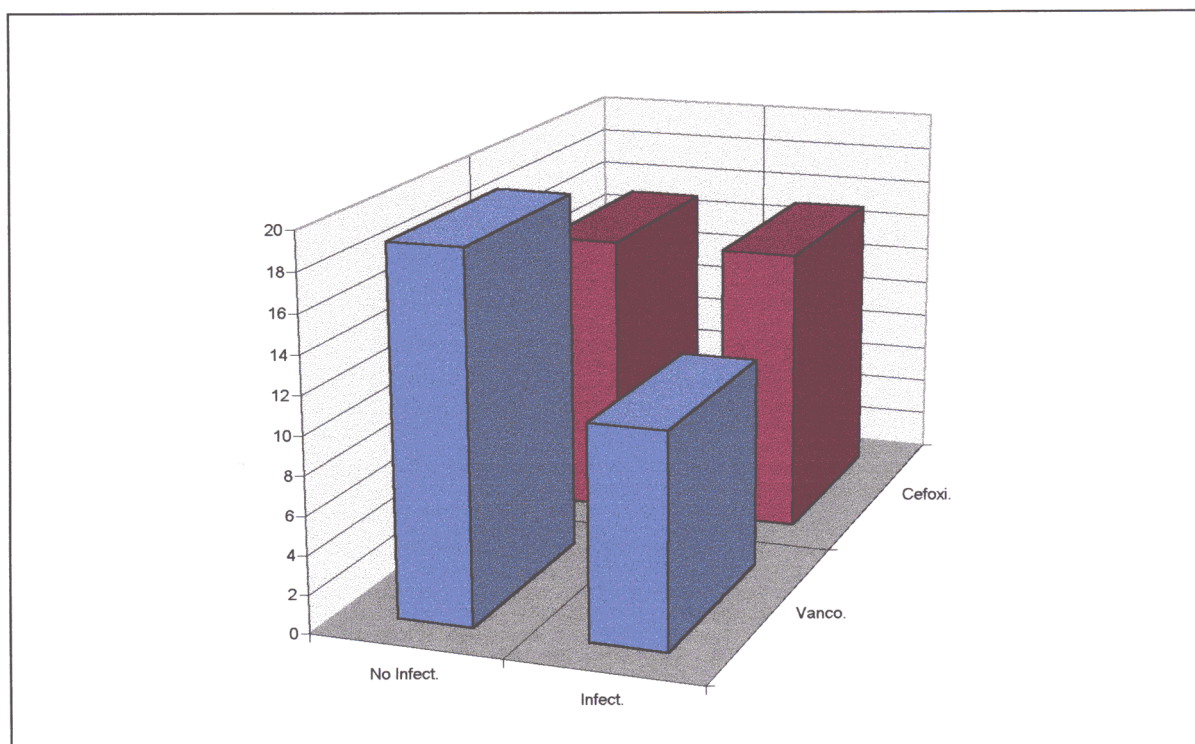


Tabla 8 : Ratas infectadas con/sin antibiótico (AB):

	Infectadas	No Infectadas	Total
Sin AB	27	3	30
AB	26	34	60
Total	53	37	90

RR = 2,08. χ^2 Pearson = 17.99 ; Valor de P = 0.000022

La probabilidad de infectarse es un 108% más en el grupo sin antibiótico respecto al grupo con antibiótico.

Gráfico 5

Ratas Infectadas con/sin Antibiótico

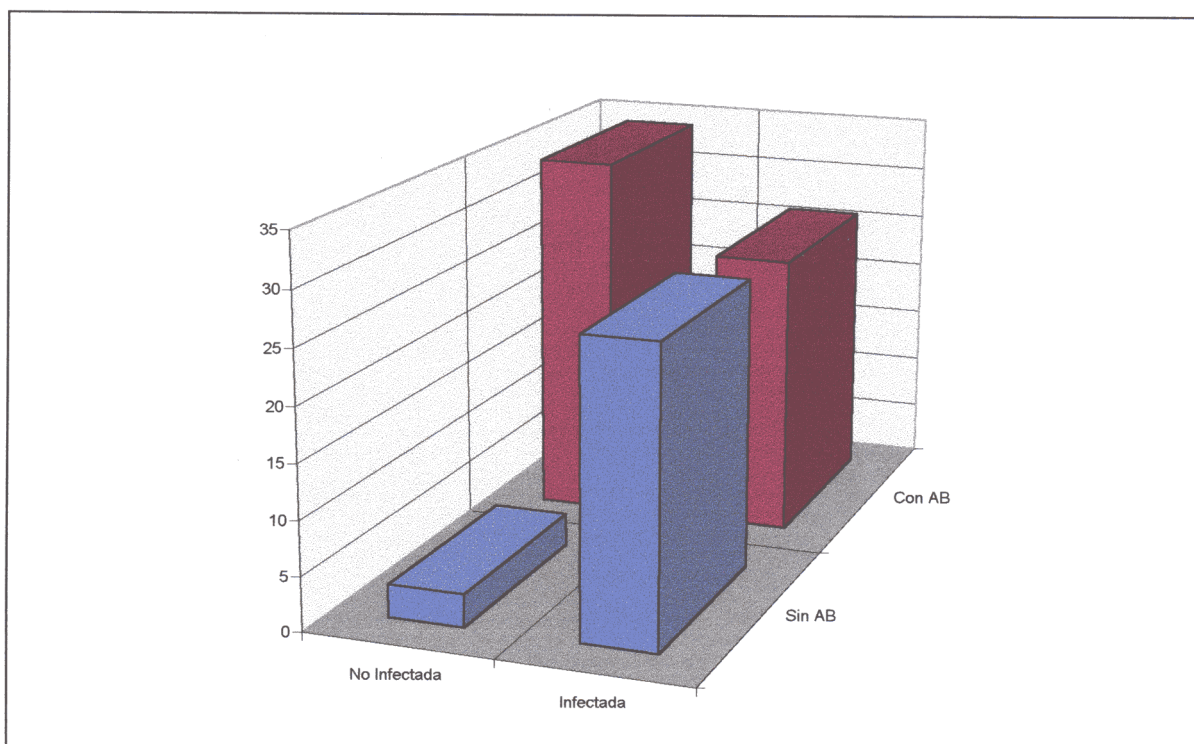


Tabla 9 : Ratas infectadas según antibiótico utilizado y control

	Sin AB	Vancomicina	Cefoxitina	Total
Infectada	27	11	15	53
No Infectada	3	19	15	37
Total	30	30	30	90

Análisis simple de la tabla: Chi = 19.09; valor de p = 0,000071

Existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Gráfico 6

Ratas Infectadas según Antibiótico y control

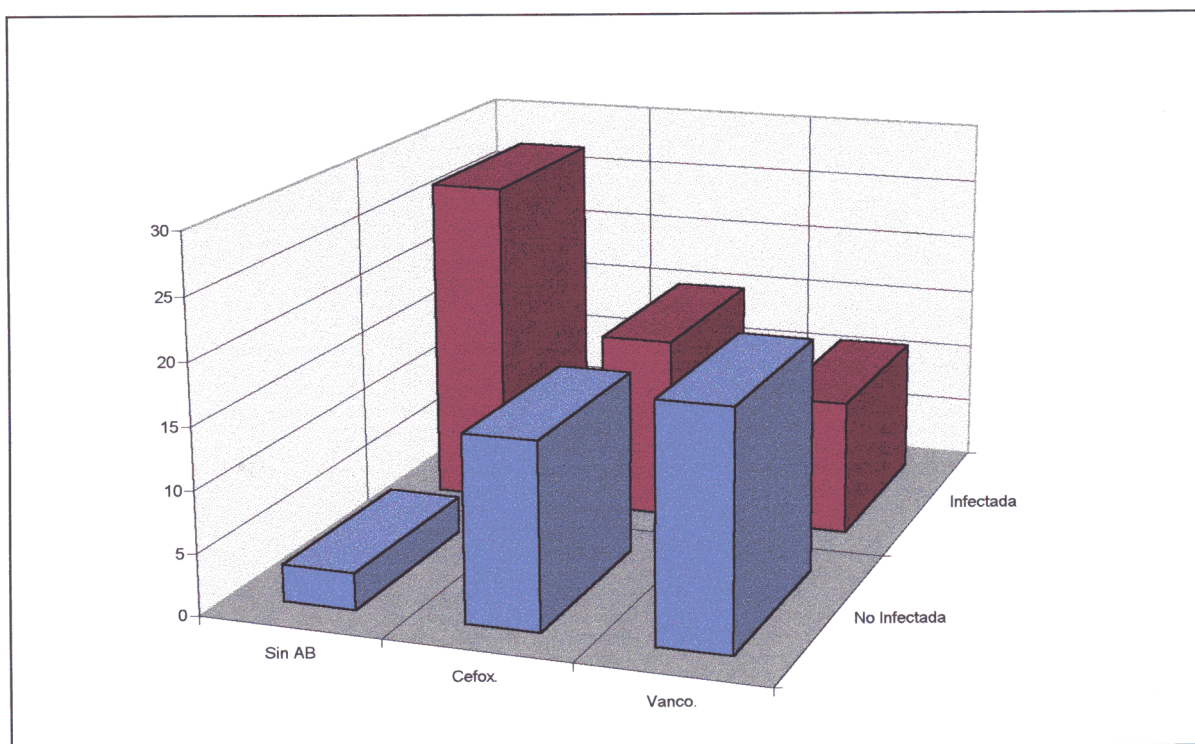


Tabla 10 : Ratas infectadas según el tipo de prótesis

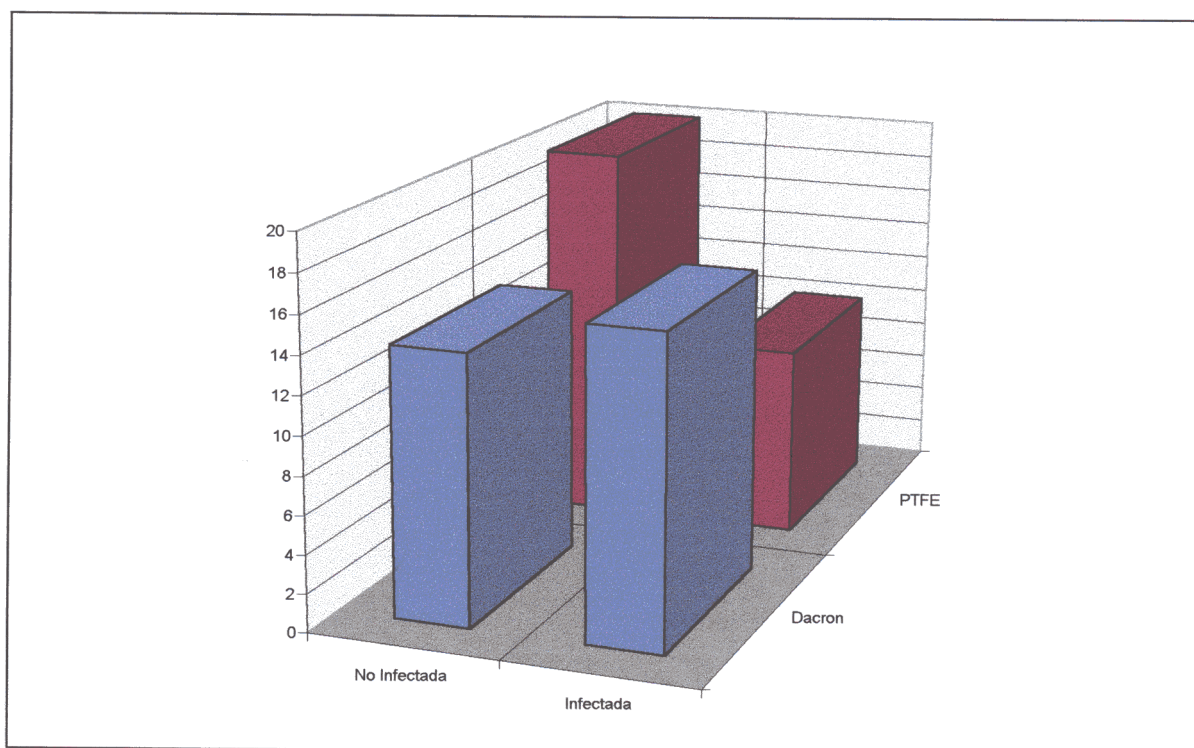
	Infectada	No Infectada	Total
Dacron	16	14	30
PTFE	10	20	30
Total	26	34	60

RR= 1,60

La probabilidad de infectarse es un 60% mayor en el grupo con prótesis de
Dacron respecto a grupo con PTFE.

Gráfico 7

Ratas Infectadas según Prótesis



4.3.2 - Tasa de ataque

La tasa total de ataque de toda la población, incluyendo el control, fue del 58%. En el grupo control alcanzó el 90% siendo 7 puntos más alto para el grupo con Dacron (93%) que para el de PTFE (86%). La tasa de ataque en el grupo de estudio fue del 43% ; las tasas de ataque de los distintos subgrupos viene reflejada en la figura 4.

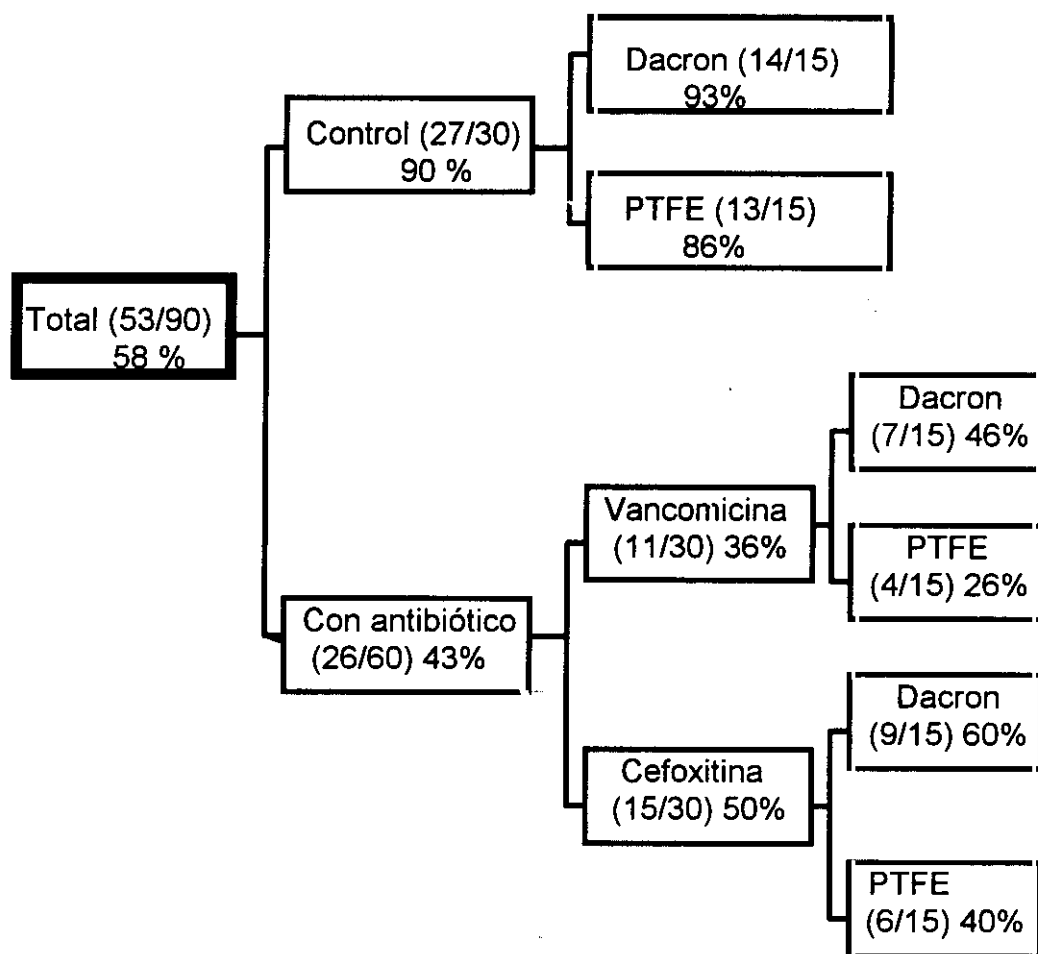


Figura 4 : Tasa de ataque

4.3.3 - Riesgo relativo

El riesgo relativo (RR) de infección entre los distintos grupos de estudio, viene mostrado en las siguientes tablas y gráficos:

- Tabla 11 : riesgo relativo de los grupos Dacron-Cefoxitina vs Dacron-Vancomicina (gráfico 8).
- Tabla 12 : riesgo relativo de los grupos PTFE-Cefoxitina vs PTFE-Vancomicina (gráfico 9).
- Tabla 13 : riesgo relativo de los grupos Dacron-Vancomicina vs PTFE-Vancomicina (gráfico 10).
- Tabla 14 : riesgo relativo de los grupos Dacron-Cefoxitina vs PTFE-Cefoxitina (gráfico 11).
- Tabla 15 : riesgo relativo de los grupos Dacron-Cefoxitina vs PTFE-Vancomicina (gráfico 12).
- Tabla 16 : riesgo relativo de los grupos Dacron-Vancomicina vs PTFE-Cefoxitina (gráfico 13).
- Tabla 17 : riesgo relativo de los grupos control Dacron-Sin antibiótico vs PTFE-Sin antibiótico (gráfico 14).
- Tabla 18 : Resumen de los riesgos relativos entre los distintos grupos en estudio.

Tabla 11 : Dacron-Cefoxitina(DC)/Dacron-Vancomicina(DV):

	Infectadas	No Infectadas	Total
Dacron - Cefoxitina	9	6	15
Dacron - Vancomicina	7	8	15
Total	15	15	30

RR = 1,29

La probabilidad de infectarse es un 29% mayor en el grupo de Dacron-Cefoxitina respecto al grupo Dacron-Vancomicina.

Gráfico 8

R.R. Dacron-Cefoxitina vs. Dacron-Vancomicina

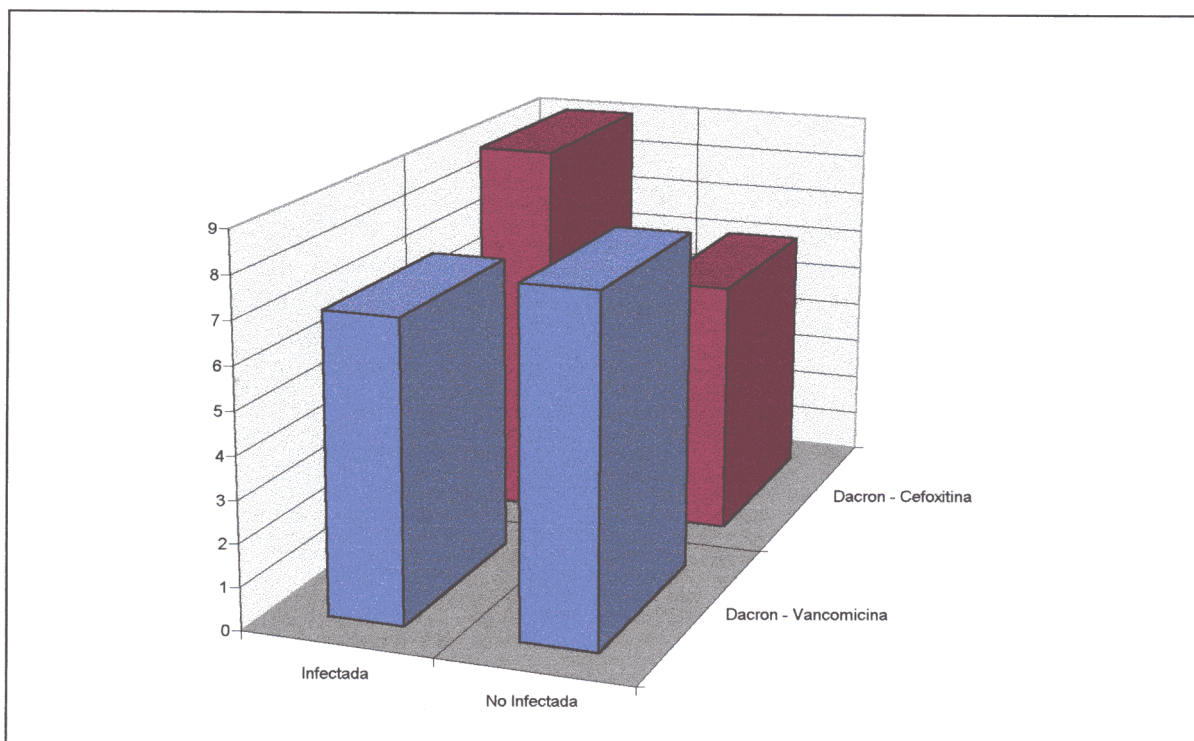


Tabla 12 : PTFE-Cefoxitina(PC)/PTFE-Vancomicina(PV):

	Infectadas	No Infectadas	Total
PTFE- Cefoxitina	6	9	15
PTFE - Vancomicina	4	11	15
Total	10	20	30

RR = 1,50

La probabilidad de infectarse es un 50% mayor en el grupo PTFE-Cefoxitina respecto al grupo PTFE-Vancomicina.

Gráfico 9

R.R. PTFE-Cefoxicina vs. PTFE-Vancomicina

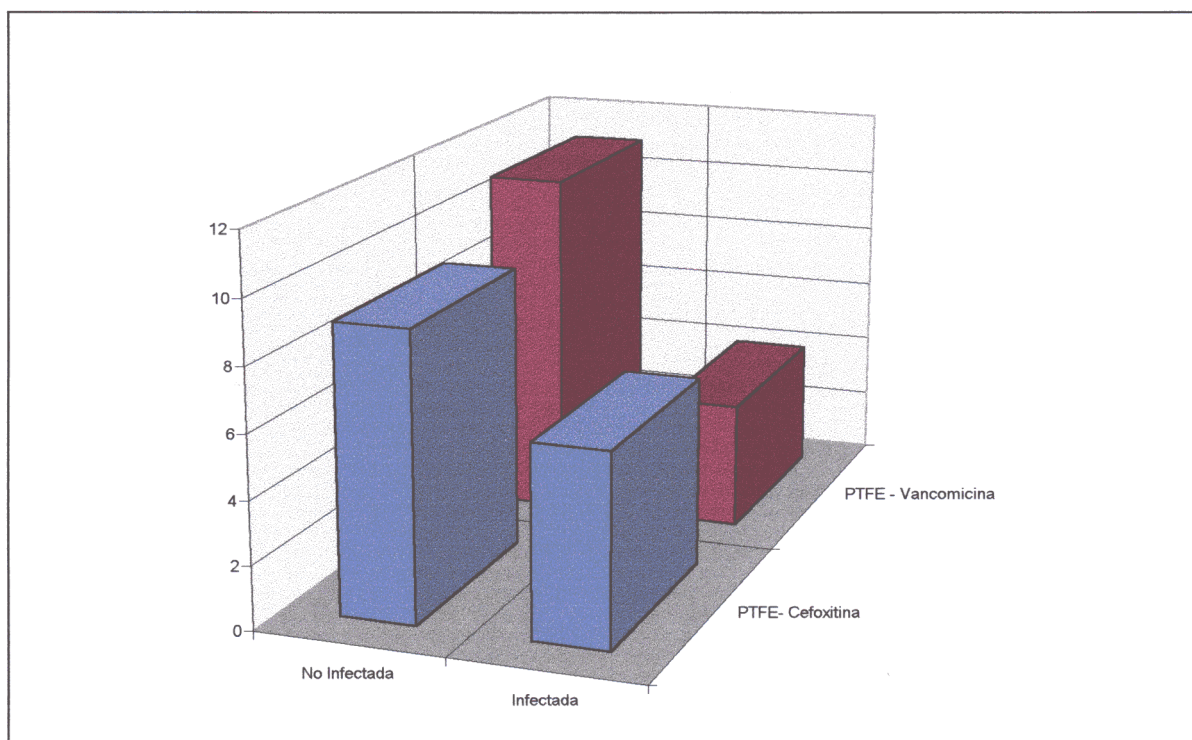


Tabla 13 : Dacron-Vancomicina (DV)/ PTFE-Vancomicina (PV):

	Infectada	No Infectada	Total
Dacron- Vancomicina	7	8	15
PTFE- Vancomicina	4	11	15
Total	11	19	30

RR = 1,75

La probabilidad de infectarse es un 75% mayor en el grupo Dacron-Vancomicina respecto al grupo PTFE-Vancomicina.

Gráfico 10

R.R . PTFE-Vancomicina vs. Dacron-Vancomicina

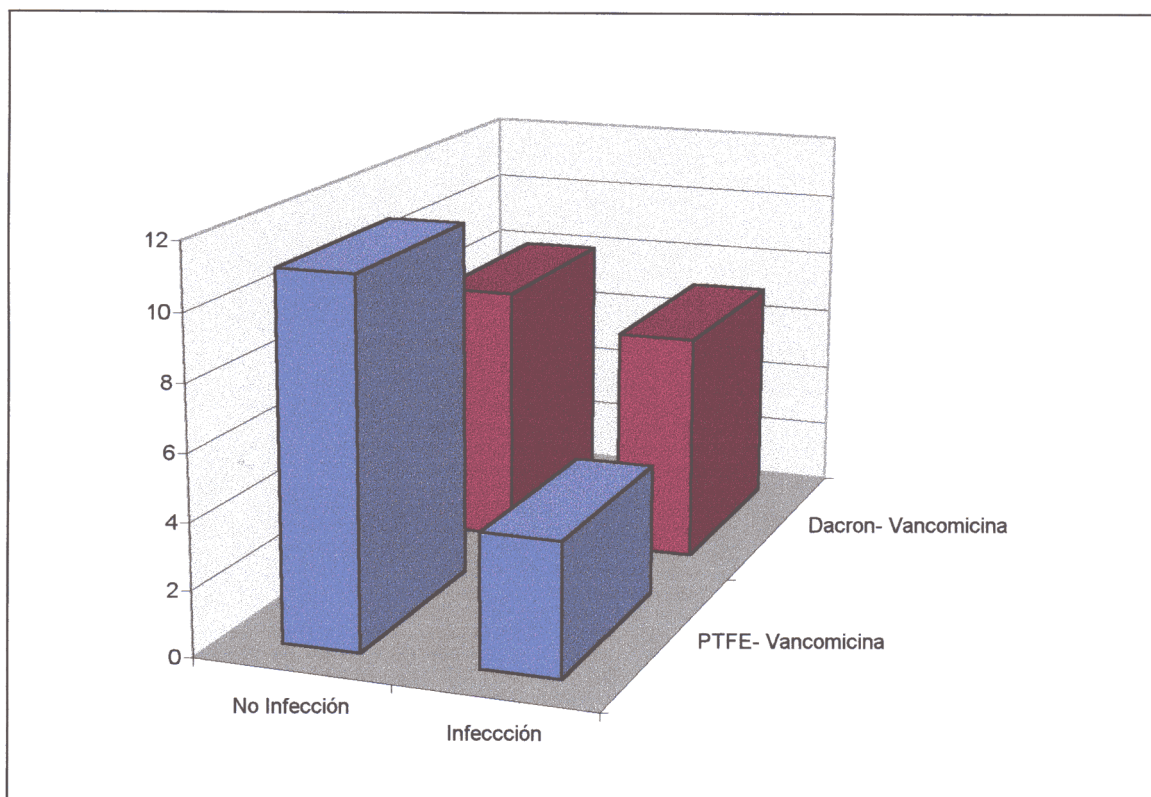


Tabla 14 : Dacron-Cefoxitina(DC)/PTFE-Cefoxitina(PC):

	Infectada	No Infectada	Total
Dacron- Cefoxitina	9	6	15
PTFE- Cefoxitina	6	9	15
Total	15	15	30

RR = 1,50

La probabilidad de infectarse es un 50% mayor en el grupo Dacron-Cefoxitina respecto al grupo PTFE-Cefoxitina.

Gráfico 11

R.R. Dacron-Cefoxitina vs. PTFE-Cefoxitina

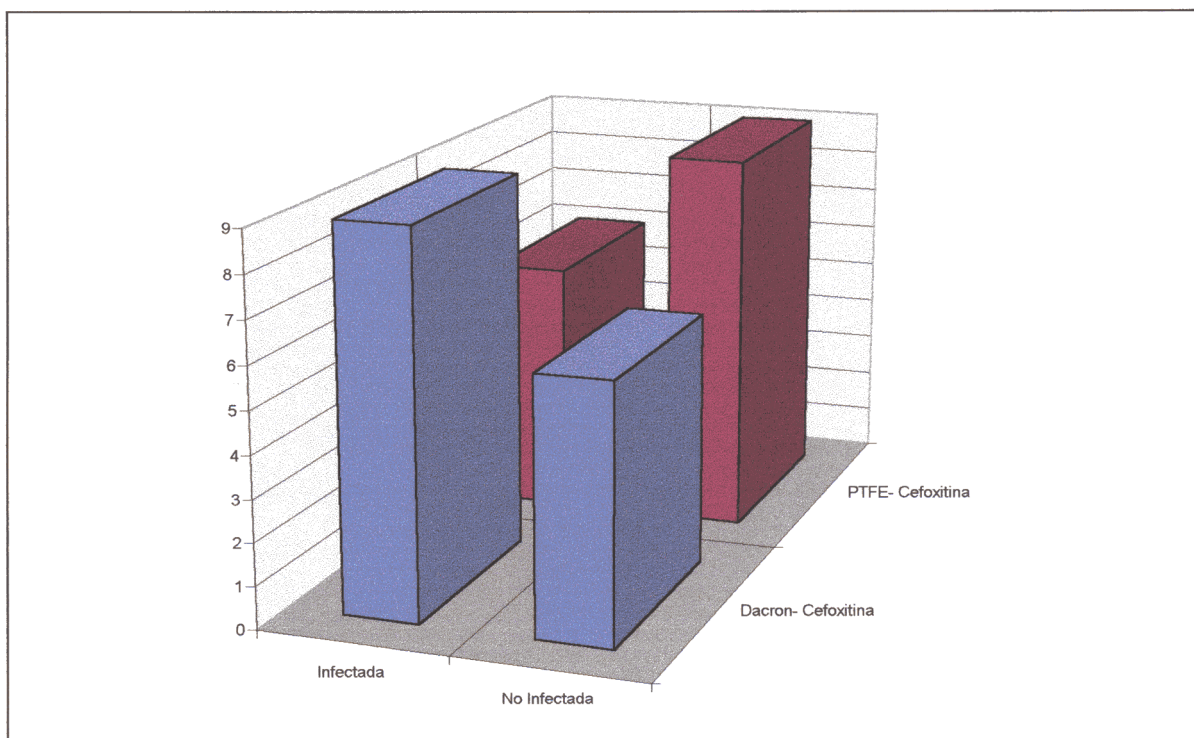


Tabla 15 : Dacron-Cefoxitina(DC)/PTFE-Vancomicina(PV)

	Infectada	No Infectada	Total
Dacron- Cefoxitina	9	6	15
PTFE- Vancomicina	4	11	15
Total	13	17	30

RR = 2.25

La probabilidad de infectarse es un 125% mayor en el grupo Dacron-Cefoxitina respecto al grupo PTFE-Vancomicina.

Gráfico 12

R.R. PTFE-Vancomicina vs. Dacron Cefoxitina

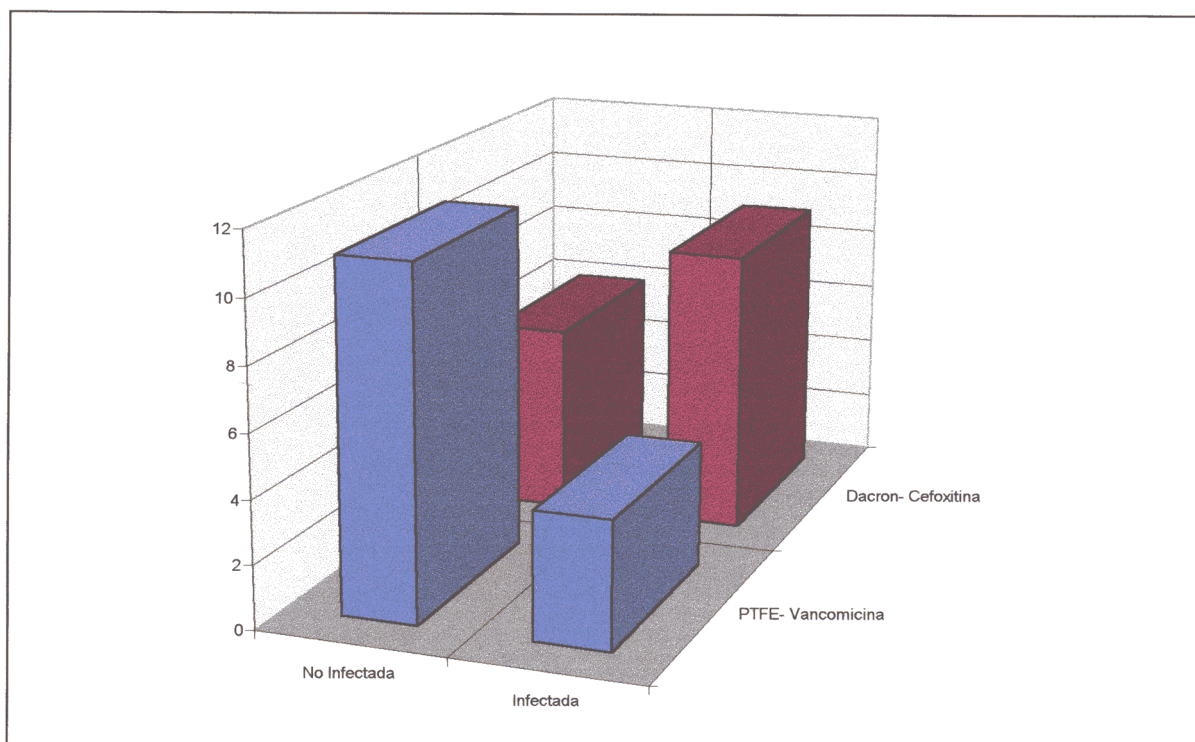


Tabla 16: Dacron-Vancomicina(DV)/PTFE-Cefoxitina(PC):

	Infectada	No Infectada	Total
Dacron- Vancomicina	7	8	15
PTFE- Cefoxitina	6	9	15
Total	13	17	30

RR = 1.17

La probabilidad de infectarse es un 17% mayor en el grupo Dacron-Vancomicina respecto al grupo PTFE-Cefoxitina.

Gráfico13

R.R. Dacron-Vancomicina vs. PTFE-Cefoxitina

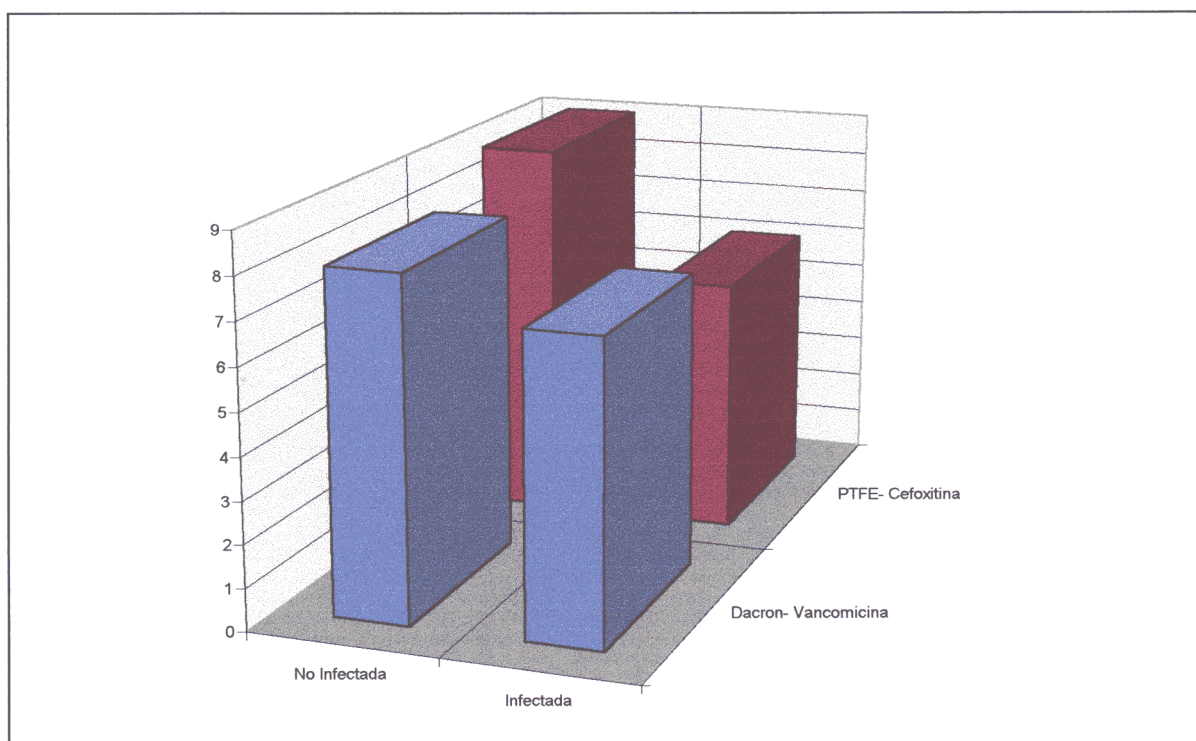


Tabla 17 : Dacron sin antibiótico(DO)/PTFE sin antibiótico(PO):

	Infectada	No Infectada	Total
Dacron- Sin Antibiótico	14	1	15
PTFE-Sin Antibiótico	13	2	15
Total	27	3	30

RR =1.08

La probabilidad de infectarse es un 8% mayor en el grupo Dacron-Sin antibiótico respecto al grupo PTFE-Sin antibiótico.

Gráfico 14

R.R. Dacron-Sin Antibiótico vs. PTFE-Sin Antibiótico

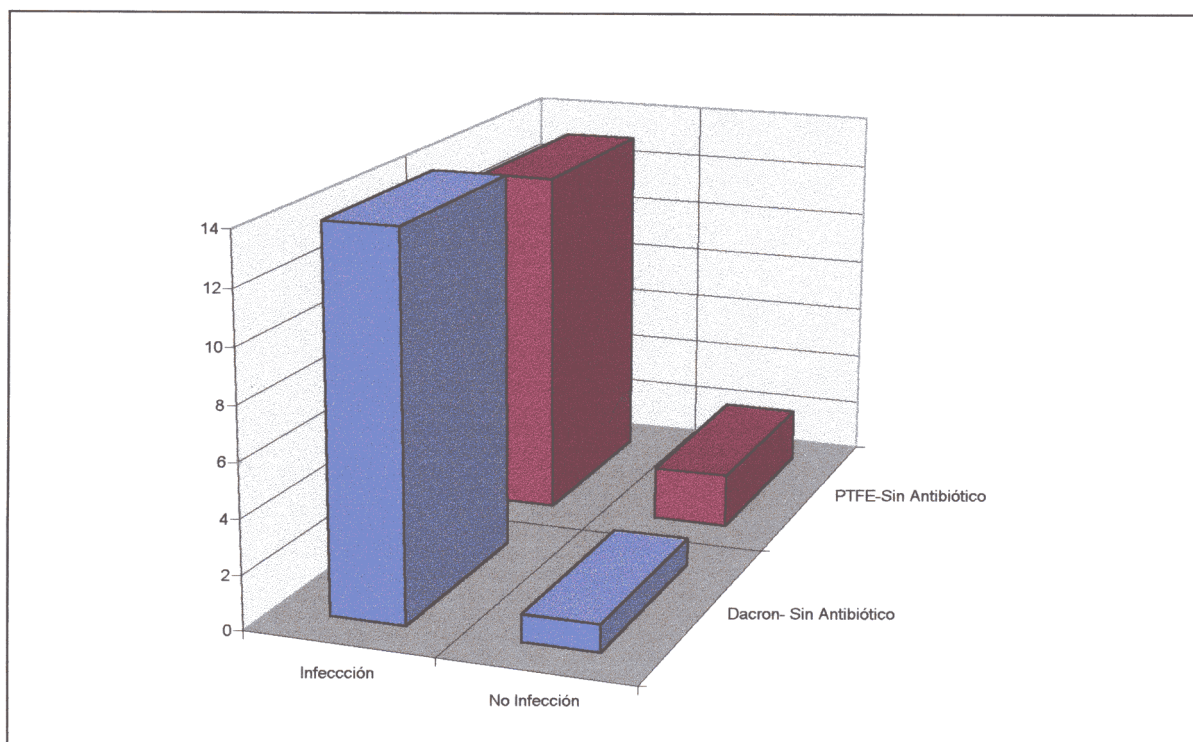


Tabla 18 : Riesgo Relativo de los grupos en estudio

DC	1.29		
PV	1.75	2.25	
PC	1.17	1.50	1.50
	DV	DC	PV

DV= Dacron-Vancomicina DC=Dacron-Cefoxitina

PV= PTFE-Vancomicina PC=PTFE-Cefoxitina

4.3.4 - Riesgo atribuible al factor de riesgo en los grupos de estudio

Los datos que se han obtenido son:

- Dacron-Sin antibiótico (DO) vs Dacron-Cefoxitina (DC) :

$$0.93 - 0.60 = 0.33$$

El empleo de Cefoxitina redujo un 33% las infecciones respecto al grupo control sin antibiótico.

- Dacron-Sin antibiótico (DO) vs Dacron-Vancomicina (DV) :

$$0.93 - 0.46 = 0.47$$

El empleo de Vancomicina redujo un 47% las infecciones respecto al grupo control sin antibiótico.

- PTFE-Sin antibiótico (PO) vs PTFE-Cefoxitina (PC) :

$$0.86 - 0.40 = 0.46$$

El empleo de Cefoxitina redujo un 46% las infecciones respecto al grupo control sin antibiótico.

- PTFE-Sin antibiótico (PO) vs PTFE-Vancomicina (PV) :

$$0.86 - 0.26 = 0.60$$

El empleo de Vancomicina redujo un 60% las infecciones respecto al grupo control sin antibiótico.

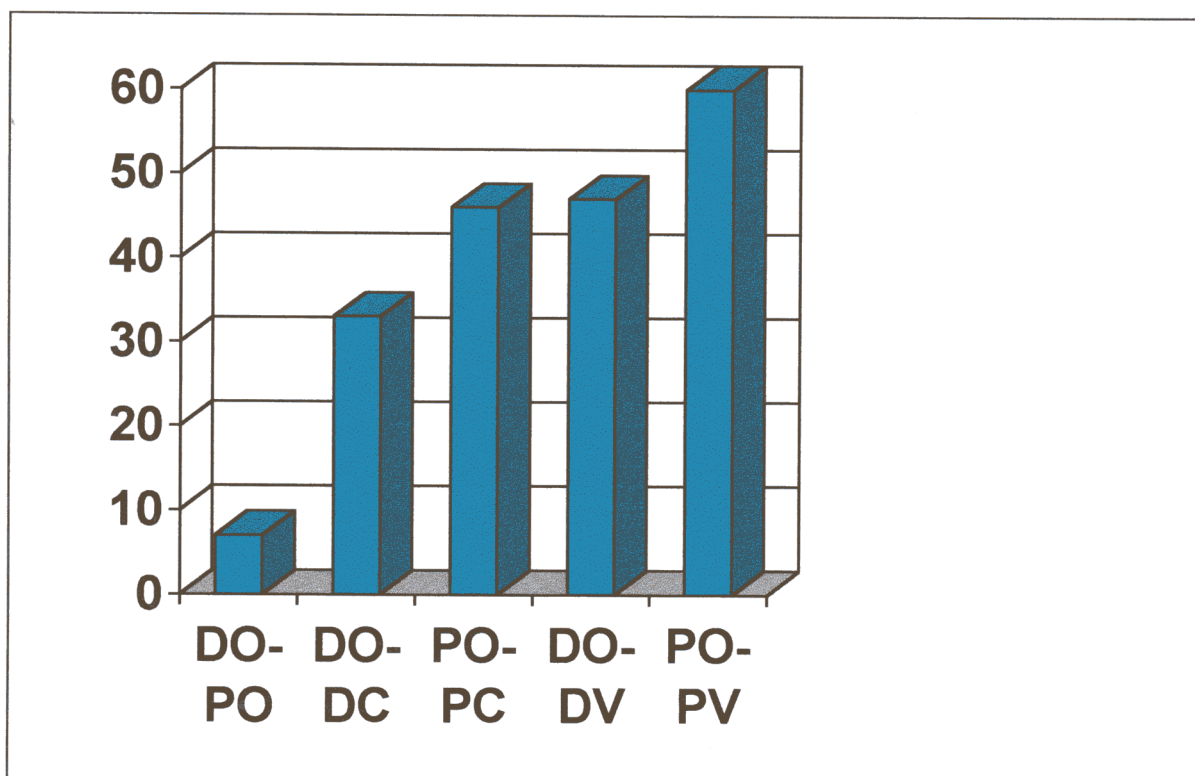
- Dacron-Sin antibiótico (DO) vs PTFE-Sin antibiótico (PO) :

$$0.93 - 0.86 = 0.07$$

En el grupo de PTFE-Sin antibiótico se presentaron un 7% menos de infecciones respecto al grupo de Dacron-Sin antibiótico.

Gráfico 15

Riesgo Atribuible en %



DO : Dacron sin antibiótico. PO : PTFE sin antibiótico. DC : Dacron-cefoxitina.

PC : PTFE-cefoxitina. DV : Dacron-vancomicina. PV : PTFE-vancomicina.

4.3.5 - Fracción etiológica de riesgo

Los datos que se han obtenido son:

- Dacron-Sin antibiótico (DO) vs Dacron-Cefoxitina (DC) :

$$(0.93 - 0.60) \times 100/0.93 = 35.48 \%$$

La variación del riesgo (medido por la tasa de ataque) del grupo Dacron-Sin antibiótico respecto al grupo Dacron-Cefoxitina es de un 35.48%.

- Dacron-Sin antibiótico (DO) vs Dacron-Vancomicina (DV) :

$$(0.93 - 0.46) \times 100/0.93 = 50.53\%$$

La variación del riesgo (medido por la tasa de ataque) del grupo Dacron-Sin antibiótico respecto al grupo Dacron-Vancomicina es de un 50.53%.

- PTFE-Sin antibiótico (PO) vs PTFE-Cefoxitina (PC) :

$$(0.86 - 0.40) \times 100/0.86 = 53.48\%$$

La variación del riesgo (medido por la tasa de ataque) del grupo PTFE-Sin antibiótico respecto al grupo PTFE-Cefoxitina es de un 53.48%.

- PTFE-Sin antibiótico (PO) vs PTFE-Vancomicina (PV) :

$$(0.86 - 0.26) \times 100/0.86 = 69.76\%$$

La variación del riesgo (medido por la tasa de ataque) del grupo PTFE-Sin antibiótico respecto al grupo PTFE-Vancomicina es de un 69.76%.

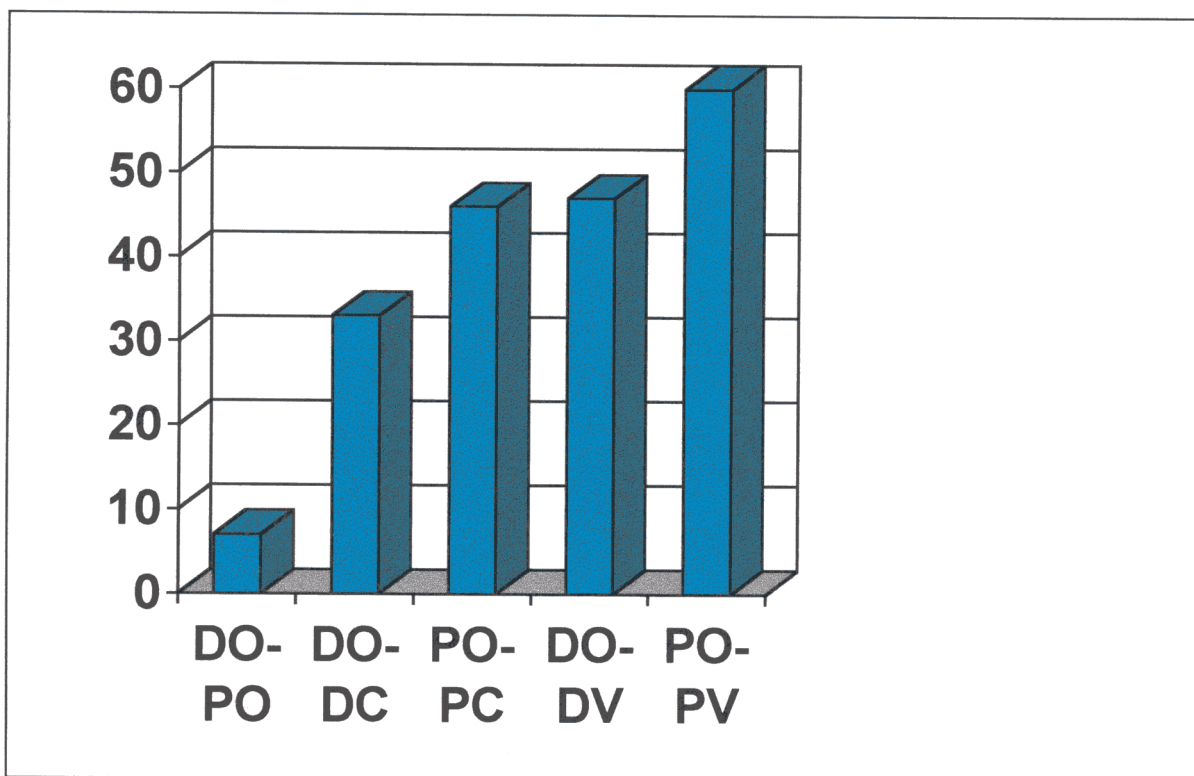
- Dacron-Sin antibiótico (DO) vs PTFE-Sin antibiótico (PO) :

$$0.93 - 0.86 = 0.07$$

En el grupo de PTFE-Sin antibiótico se presentaron un 7% menos de infecciones respecto al grupo de Dacron-Sin antibiótico.

Gráfico 15

Riesgo Atribuible en %



DO : Dacron sin antibiótico. PO : PTFE sin antibiótico. DC : Dacron-cefoxitina.

PC : PTFE-cefoxitina. DV : Dacron-vancomicina. PV : PTFE-vancomicina.

5 - DISCUSIÓN

5.1 - Método Quirúrgico y Microbiológico.

Los ensayos clínicos tienen como objetivo principal valorar la eficacia de una intervención sanitaria; ésto se consigue al comparar los resultados obtenidos al utilizar la intervención sanitaria en un grupo de sujetos con los resultados obtenidos en un grupo control en el cual no se realiza dicha intervención.

Los modelos de infección de prótesis vascular en animales permiten una mejor evaluación del método y una aproximación para la prevención y el tratamiento. Sin embargo no pueden extrapolarse a la clínica humana ya que los resultados dependen del tipo de inoculación y de los distintos animales empleados ; por ejemplo, las ratas requieren concentraciones mucho más altas que en los hombres para causar infección y los perros pueden tener bacteriemias que no son bien neutralizadas por el sistema retículoendotelial del bazo¹¹⁵.

La infección de prótesis vascular ha sido estudiada de forma experimental colocando prótesis vasculares a nivel subcutáneo, abdominal, implantándola sobre la arteria nativa, etc.

La implantación subcutanea, permite una fácil aplicación del injerto y la sencilla extracción del mismo, con la comprobación de la eficacia de la profilaxis antibiótica aplicada, en el injerto implantado. Los modelos que

aplican la prótesis sobre la cavidad abdominal se ha estudiado el la translocación bacteriana que se produce. La mayoría de los modelos aplican la prótesis vascular en la aorta abdominal infrarrenal, realizandose la anástomosis termino-terminal (T-T), otros como el grupo de Moore^{116,56,117}, utilizan como arteria en la que se implanta la prótesis la carótida primitiva, debido a su fácil accesibilidad a través de una cervicotomía.

En la revisión de la literatura realizada encontramos un trabajo realizado por Marimoto en 1991¹¹⁸ en ratas (20 animales), en el cual se realizó la reconstrucción de la bifurcación carotídea, pero con parches protésicos rectangulares obtenidos de vena femoral superficial y de bifurcación carotídea, provenientes de otras ratas donantes; se utilizó también microcirugía para las intervenciones. En este estudio, la permeabilidad fue del 97% y 75% respectivamente; en nuestro estudio fue del 100%.

Sin embargo hay pocos modelos experimentales de prótesis vasculares desarrollados en animales debido a la dificultad y coste que entraña su seguimiento en el tiempo. La mayoría de estos estudios se han desarrollado sobre animales más grandes: conejos^{119, 120}, perros^{121, 122}, cerdos¹²³, ovejas^{124, 125, 126}, vacas¹²⁷.

En el estudio realizado por Harris¹²⁸, utiliza al perro como animal de experimentación y como prótesis Dacron en posición de aorta abdominal infrarrenal, realizando la anastómosis termino-terminal; el gérmen

contaminante fue el *Staphylococcus epidermidis*, y el antibiótico el cefamandol, estableciendo tres grupos. A diferencia de nuestro modelo el número es menor(32 frente a 90), siendo los grupos menos homogéneos, no utiliza más que un tipo de prótesis y un tipo de antibiótico. Su trabajo concluye con que el antibiótico administrado profilácticamente reduce la infección de la prótesis implantada. Otros estudios realizados en perros, como el de Goeau-Brissomere¹²⁹, utiliza como prótesis PTFE, colocados en aorta toraco-abdominal, utilizando como germen infectante el *Staphylococcus aureus*, que se inocula por vía intravenosa después de la implantación del injerto. El antibiótico utilizado profilacticamente fue la ceftriaxona. En este trabajo el número de animales es pequeño(12), no disponiendo de grupo control y al igual que el modelo comentado previamente unicamente utiliza un tipo de prótesis y un tipo de antibiótico.

Los gérmenes que más se han utilizado en los modelos experimentales son *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y menos frecuentemente *Escherichia coli*. La inoculación de los gérmenes pueden hacerse por vía intravenosa como en los modelos de Moore o bien *in situ* como el de Sardelic¹³⁰, que utiliza ovejas con injertos de Dacron y PTFE implantados en carótida, el microorganismo fue *Staphylococcus epidermidis*, en nuestro modelo tambien hacemos la inoculación *in situ*.

La eficacia de la profilaxis antibiótica se comprobó en los estudios de Kaiser¹³¹, comprobando en un estudio a doble ciego una disminución de la infección protésica, en los casos en los que se utilizo antibiótico frente a

aquellos que no lo hacen; resultados similares son los aportados por Pitt¹³², Rutledge¹³³ y May¹³⁴, utilizando diferentes antibióticos y gérmenes, siendo el perro el animal utilizado.

La utilización de prótesis impregnada en antibiótico ha sido utilizada, los primeros modelos utilizaron dacron impregnado en tetraciclina¹³⁵, siendo el el perro el animal de experimentación utilizado. Moore⁵⁶ utilizó prótesis de Dacron impregnado en amikacina. En la actualidad se estan utilizando prótesis de Dacron con gelatina impregnado con rifampicina, destacan los estudios experimentales de Sardelic^{136,137} con protesis de Dacron utilizando como animal de experimentación la oveja como gérmenes el *S. aureus* y el *S. epidermidis*, con resultados satisfactorios. Las prótesis de PTFE tambien han sido impregnadas en ofloxacino en modelo experimental¹³⁸, utilizando como animales de experimentación conejos, efectuandose la implantación de la prótesis en la vena cava inferior. Estos estudios exprimentales son esperanzadores, pero todavia tienen que ser ampliados para la utilización en clínica humana.

Destacan los estudios experimentales de D'Addato¹³⁹, que posteriormente realizó un estudio multicentrico en Hospitales italianos, sin obtener resultados concluyentes. En España, en la actualidad se está realizando un estudio Hospitalario multicentrico utilizando Dacron-gelatina impregnado con rifampicina, del cual podremos extraer conclusiones una vez finalizado.

En el campo de la criopreservación, se han realizado estudios experimentales, que aunque son esperanzadores tienen que ser ampliados. Se emplean en clínica humana (fundamentalmente en infección de injertos prótesis), se ha visto degeneración de los mismos y frecuente dehiscencia anastomótica que suelen tener un fatal pronóstico. Se han utilizado estudios experimentales de criopreservación con numerosos animales¹⁴⁰, como gatos, perros, conejos, para ver los cambios histológicos que aparecen en la pared arterial.

En nuestro trabajo, nos planteamos el desarrollo de un modelo quirúrgico experimental en ratas Wistar dado su bajo coste económico (1.220 pts/rata)¹⁴¹, en comparación con otros pequeños animales de peso y tamaño similares (tabla 20):

- otras ratas de laboratorio, por ejemplo, ratas Brown Norway (4.200 pts/rata), Lewis (2.800 pts/rata), SHR (3.250 pts/rata).
- ratones : Nude CD1 (2.780 pts/ratón), SKH1-Hairless (2.195 pts/ratón).
- cobayos : Hartley (2.740 pts/cobayo), Tricolor (3.707 pts/cobayo).

Tabla 20 : Diferencia del coste por animal respecto a la rata Wistar en, porcentaje

Otras ratas	Ratones	Cobayos
Brown Norway 244%	Nude CD1 127%	Hartley 124%
Lewis 130%	SKH1-Hairless 80%	Tricolor 204%

En animales de mayor tamaño, el coste económico es mucho mayor, por ejemplo, para una edad y peso medio, el precio por animal será:

- conejos: Hy/Cr (4.027 pts/conejo), KBL (NZW) BR (8.500 pts/conejo).
- perros: Beagle (43.000 pts/perro).
- minicerdos : Micropig Yucatan (110.000 pts/cerdo).

El mantenimiento y cuidado de la rata Wistar es más barato que el de los otros pequeños animales mencionados y notablemente inferior al de los animales mayores. Así mismo, el manejo del animal en sí, es más sencillo y el seguimiento y realización es de más fácil realización.

Debido al pequeño tamaño de la aorta (foto 6), sobre la cual se implanta la prótesis, se necesita menor cantidad de material protésico en cada intervención, aspecto también importante ya que así el coste se disminuye notablemente. En este sentido, mientras en nuestro modelo utilizamos un segmento de prótesis de 1.5 mm x 0.8 mm., en animales mayores, se requerirá un segmento cilíndrico de la prótesis, encareciendo el experimento.

En los modelos que utilizan perros, ovejas, cerdos, precisarán en lugar del pequeño parche de material protésico, un segmento de prótesis, cuyo diámetro suele ser de 6 mm. y cuya longitud dependerá del lugar de implantación, pero que oscila alrededor de los 4-6 cm.

La anestesia utilizada en nuestro modelo, es una mezcla de ketamina, atropina y diazepam, de aplicación intramuscular. En los animales mayores requerirá normalmente una inducción anestésica, intubación orotraqueal, mantenimiento de la anestesia con gases (protóxido de nitrógeno), lo que requerirá un quirófano de cirugía experimental, con la infraestructura adicional, que encarecerá notablemente el experimento.

En la cirugía de animales mayores, se hace más necesario, la utilización de ayudante, tanto para la preparación como para la técnica quirúrgica, hecho no necesario en nuestro modelo, lo que implica una mayor autonomía.

Todas estas causas comentadas en los párrafos precedentes, serán quizás las dan lugar, al pequeño número de animales de experimentación utilizados en los modelos con estos animales mayores.

Sin embargo, la técnica quirúrgica es más compleja y laboriosa por tener que utilizar microscopio para su realización; el diámetro de la aorta de la rata no es superior a 1.1 mm sobre la cual hay que realizar la sutura del parche de la prótesis vascular. Esta técnica de angioplastia, requiere un aprendizaje previo para el conocimiento de la técnica microquirúrgica, que puede alargar el tiempo para el desarrollo del modelo.

Una vez familiarizados con la técnica microquirúrgica, el tiempo utilizado tanto en la implantación de la prótesis, como posteriormente, para la extracción

de la misma, no es mayor que el que se emplearía en una cirugía convencional de animales mayores.

El inóculo utilizado ha sido *Staphylococcus aureus*, cepa ATCC 25923, la cual es meticilín-sensible, para poder comparar la eficacia de los antibióticos elegidos : cefoxitina y vancomicina.

Se eligió la cefoxitina por estar incluida en gran parte de los protocolos de profilaxis antibiótica en cirugía vascular. Las cefalosporinas son antibióticos ampliamente utilizadas en en profilaxis quirúrgica¹⁴², fundamentalmente en “cirugía limpia”.

Se han realizado estudios comparando diferentes cefalosporinas¹⁴³, sin haber obtenido entre las mismas diferencias estadísticamente significativas. Se utilizan en cirugía vascular en profilaxis quirúrgica, (tanto en las cirugías en las que se utilizan prótesis, como en aquellas “cirugías limpias” que no lo hacen), como las endarterectomías carotídeas, las tromboendarterectomías globales aorto-iliacas y las simpatectomías.

La vancomicina se utiliza en aquellos centros hospitalarios en los que se han encontrado cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina, o bien en aquellos pacientes que son alérgicos a los betalactámicos.

La infección protésica puede ser causada por múltiples organismos; ya en la década de los setenta Szilagyi¹⁴⁴, Liekweg y Greenfield¹⁴⁵ encontraron en un 33% y 50% respectivamente a *Staphylococcus aureus* como patógeno prevalente, en un 40% bacterias gram negativas y flora mixta en el 10% -15% restante.

Actualmente el número de gram negativos aislados como causa de infecciones de injertos ha aumentado hasta el 66%, se alcanza una frecuencia del 5%-20% de cultivos estériles en casos de infección protésica^{146,54,147,148}.

Hemos utilizado la ciclofosfamida para producir inmunosupresión, por la alta resistencia de la rata contra la infección, debido al gran desarrollo del sistema inmunológico que posee la rata Wistar. Con la ciclofosfamida disminuimos la resistencia a la colonización bacteriana. Previamente habíamos observado la dificultad de la colonización bacteriana sin la utilización de inmunosupresión.

La ciclofosfamida es uno de los inmunosupresores más utilizados en los diferentes modelos experimentales desarrollados en ratas^{149,150,151,152}. En nuestro modelo empleamos la administración de la ciclofosfamida por vía intraperitoneal, una vez abierta la cavidad abdominal y antes de abrir el retroperitoneo.

5.2 - Estudio anatomopatológico

El estudio anatomopatológico muestra el similar comportamiento de ambos tipos de prótesis, objetivándose una mayor integración con los tejidos adyacentes en la prótesis de Dacron posiblemente debido a su mayor porosidad, mientras que en la de PTFE era menor.

Hemos utilizado la técnica de tinción de Hematoxilina-Eosina y la técnica de Masson, que es la más adecuada, al igual que otros autores¹⁵³.

La pseudointima consiste fundamentalmente en células fusiformes dispersas, colágeno y fibrina, similar a los hallazgos encontrados en modelos de perros como los del grupo de Shi¹⁵⁴ y de Scott¹⁵⁵.

Se ha visto como se produce la invasión de las fibras, a través de los intersticios de las prótesis, se puede observar en la neoíntima de la prótesis la presencia de macrófagos y de neutrófilos.

Los estudios inmunohistológicos han demostrado la presencia de células musculares y de colágena en la superficie del injerto¹⁵⁶.

Los mecanismos que se han postulado para explicar el crecimiento de la neointima en animales de experimentación han sido el crecimiento tras mural de las células, crecimiento del pannus y proliferación a través de la neocirculación de precursores endoteliales.

Se han estudiado en perros la endotelización de las prótesis de Dacron y PTFE ; se comprobó el crecimiento de células musculares y fibroblastos¹⁵⁴ y observaron el crecimiento más precoz en las prótesis de PTFE que en las de Dacron. Afirmaron que sería una de las causas por las cuales el PTFE tiene una mayor permeabilidad primaria que el Dacron.

En nuestro estudio, al igual que los citados igualmente, existe un comportamiento similar en las prótesis de Dacron y de PTFE ; puede observarse en las reoperaciones que es más difícil de separar la “camisa periprotésica” de los injertos de PTFE que en los de Dacron, en los cuales una vez disecada dicha cubierta, se puede separar fácilmente la prótesis.

5.3 - Análisis de los datos

El peso medio de las ratas fue de 197 gr., con una edad media de 50 semanas. La distribución de las prótesis respecto al sexo de las ratas fue similar (tabla 5, gráfico 2).

Incluido el grupo control, las ratas con prótesis de Dacron se infectaron más (dos tercios), que las ratas con prótesis de PTFE (aproximadamente la mitad), (tabla 6, gráfico 3). El riesgo relativo obtenido fue 1.30, es decir, la probabilidad de infectarse en el grupo con prótesis de Dacron fue un 30% superior que en el grupo de PTFE.

Considerando el antibiótico, también incluido el control , el grupo más favorecido fue el de vancomicina (tabla 7, gráfico 4). El riesgo relativo obtenido fue de 1.36, resultando en nuestro estudio un 36% más probable la infección con cefoxitina.

Se estudió la población agrupándola en dos grupos : control y estudio para confirmar la ventaja del grupo en estudio (Tabla 8, gráfico 5) ; en nuestro caso, la probabilidad de infectarse en el grupo control fue un 108% mayor que en el grupo con antibiótico (estadísticamente significativo, $p < 0.05$). Se estudiaron los datos en una tabla de contingencia separando los grupos en control, grupo tratado con vancomicina y grupo tratado con cefoxitina (tabla 9, gráfico 6), siendo igualmente significativo ($p < 0.05$).

En el grupo de estudio, las ratas con Dacron se infectaron también más que el grupo con PTFE (tabla 10, gráfico 7), con una probabilidad mayor en un 60%.

En total, incluyendo al grupo control, en el 58% de las ratas (53/90) se desarrolló infección. Como era de esperar, en el grupo control fue más alta, alcanzando un 90% y en el grupo de estudio un 43%.

La tasa de ataque (figura 4) en el grupo de la vancomicina fue del 36% y en el grupo de la cefoxitina fue del 50% ; con ambos antibióticos los porcentajes de infección fueron más bajos para el subgrupo de PTFE respecto

al de Dacron. La combinación más favorable fue la de prótesis de PTFE y cobertura antibiótica con vancomicina, logrando una tasa de ataque del 26%.

En relación con el riesgo relativo (tabla 18), encontramos que la mayor diferencia de riesgos corresponde a los grupos de PTFE y vancomicina en relación a Dacron y cefoxitina ; la menor diferencia de riesgos corresponde a los grupos de PTFE y cefoxitina en relación a Dacron y vancomicina, compatible con las tasas de ataque encontradas.

En el estudio del riesgo atribuible al factor de riesgo, consideramos como factor de riesgo el hecho de no emplear antibiótico. La mayor reducción de infecciones se obtuvo, otra vez, en el grupo de PTFE con vancomicina (60%) y la menor reducción en el grupo de Dacron con cefoxitina (33%). En el gráfico 15 pueden observarse los distintos valores del riesgo atribuible.

La fracción etiológica del riesgo es un índice de la variación del riesgo medido por la tasa de ataque. La mayor reducción de infecciones se obtuvo, de nuevo, en el grupo de PTFE con vancomicina (casi un 70%) y la menor reducción en el grupo de Dacron con cefoxitina (35.48%). En el gráfico 16 vienen reflejados los distintos valores de la fracción etiológica del riesgo.

Como test de inferencia se utilizó el test de la Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher (con corrección de Yates cuando fue preciso) ; de ellas fue estadísticamente significativo el test de la Chi-cuadrado de la tabla de

contingencia Antibiótico-Infección, ($p < 0.05$) (tablas 8 y 9, gráficos 5 y 6). El resto de las pruebas no dieron significación estadística posiblemente debido al bajo número de sujetos incluidos en cada subgrupo; es por ello que no incluimos los intervalos de confianza y los datos sólo son orientativos.

6 - CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1 - La rata Wistar parece un animal de experimentación adecuado para la implantación de prótesis vasculares en arteria nativa, con un menor coste.
- 2 - El modelo creado puede ser utilizado para ensayos terapéuticos con distintas prótesis y diferentes antibióticos.
- 3 - La profilaxis antibiótica quirúrgica con cefoxitina y vancomicina, previa a la implantación de prótesis vasculares, ante la posibilidad de colonización por *Staphylococcus aureus* parece eficaz, aunque se requieren ensayos clínicos que confirmen los resultados experimentales.
- 4 - La tasa de ataque fue más baja para la vancomicina, respecto a la cefoxitina y más baja para las prótesis de PTFE respecto a las de Dacron.
- 5 - En relación con el riesgo relativo, la mayor diferencia de riesgos corresponde a los grupos de PTFE y vancomicina respecto a los grupos con Dacron y cefoxitina ; la menor diferencia de riesgos corresponde a los grupos de PTFE y cefoxitina en relación a Dacron y vancomicina.
- 6 - La mayor reducción de riesgo atribuible se obtuvo en el grupo de PTFE con vancomicina y la menor reducción en el grupo de Dacron con cefoxitina.

7 - La mayor fracción etiológica del riesgo se logró en el grupo de PTFE con vancomicina y la menor reducción en el grupo de Dacron con cefoxitina.

8 - Se ha obtenido mejores resultados, con las prótesis de PTFE que con las de Dacron, y mejores con la vancomicina que con la cefoxitina, aunque en ambos casos no son estadísticamente significativos.

7 - BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Mestres J.M. Etiopatogenia de la infección. Factores de riesgo. En : Tratamiento de las infecciones de los injertos aorto-bifemorales. Reunión internacional de Cirugía Vascular. Barcelona.1997.1-4.
- ² Ros E. Historia de los aneurismas. En Tratado de aneurismas. Esteban J.M. Uriach, Barcelona.1997; 1 :33-50.
- ³ Liekweg W, Greenfield L. Vascular prosthetic infection : Collected experience and results of treatment. Surgery. 1977 ; 81 : 335-342.
- ⁴ Cuesta C, Aracil E, Luján S, Cuevas P, Chinchilla A, Utrilla A. Reintervenciones en cirugía arterial. Conceptos generales. En Reintervenciones en cirugía arterial Vidal-Barraquer . Uriach .Barcelona. 1996 ; 1 : 15-28.
- ⁵ Macbeth G, Rubin Jr, McIntyre K. The relevance of arterial wall microbiology to the treatment of prosthetic graft infections. Graft infection vs. Arterial infection. J Vasc Surg. :1984 ; 1 :750-756.
- ⁶ Durham Jr, Malone JM, Bernhard Vm : The impact of multiple operations on the importance of wall cultures. J Vasc Surg. 1987 ; 5 : 160-169.
- ⁷ Cormier JM, Ward AS, Lagneau P, Janneau D. Infection complicating aortoiliac surgery. J. Cardiovasc Surg. 1980 ; 21 : 303-314.
- ⁸ Directiva del Consejo (86/609 CEE), 24 de Noviembre de 1986.
- ⁹ Resolución del Consejo (86/C 331 CEE), 24 de Noviembre de 1986.

-
- ¹⁰ Decisión de la Comisión Europea (90/67/CEE), 9 de Febrero de 1990.
- ¹¹ Real Decreto (223/1988), 14 de Marzo de 1988.
- ¹² Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación. (M.A.P.A). BOE, 18 de Octubre de 1989.
- ¹³ Kempczinski RF. Vascular grafts an overview. In Rutherford R .Vascular Surgery. Saunders. 3th Ed. Philadelphia. USA. 1989; 28: 405-419.
- ¹⁴ Brewster D. Prosthetic Grafts. In Rutherford R .Vascular Surgery. Saunders. 4th Ed. Philadelphia. USA. 1995; 29 : 492-521.
- ¹⁵ Scales JT . Tissue reactions to syntetic materials. Proc R Soc Med. 1953 ; 46 : 647.
- ¹⁶ Weslowski SA. Fries CC, Kraft RO. Importance of porosity in arterial prostheses. Arch Surg. 1964; 88 : 836.
- ¹⁷ Norgren L, Holtas S, Persson G. Systemic response to collangen-impregnated versus non treated Dacron velour grafts for aortic and aortofemoral reconstruction. Eur J Vasc Surg. 1990 ; 4 :379.
- ¹⁸ Sauvage LR, Smith JC, Davis CC . Dacron arterial grafts : Comparative strutures and basis for successful use of current prostheses. In Kambic HE, Kantrowitz A. Sung P (eds) : Vascular graft update : Safety and Perfomance. Philadelphia, American Society of Testing and Materials. 1986 : 16- 24.
- ¹⁹ Milnor WR . Pulsatile bood flow. N Engl J Med. 1972 ; 287 : 29-34.

-
- ²⁰ Edwards WS, Tapp JS . Chemically treated nylon tubes as arterial grafts, Surgery. 1955 ; 38 : 61.
- ²¹ Edwards WS, Tapp JS . A flexible aortic bifurcation graft of chemically treated nylon. Surgery. 1957 ; 41 : 723.
- ²² Edwards WS . Progress in synthetic graft development : An improved crimped graft of Teflon. Surgery. 1959 ; 45 :298.
- ²³ Deterling RA, Bhomslay SB. An evaluation of synthetic materials and fabrics suitable for blood vessel replacement. Surgery. 1955 ; 38 :71.
- ²⁴ Harrison JH . Synthetic materials as vascular prostheses : A comparative study in small vessels of Nylon, Dacron, Orlon, Ivalon sponge and Teflon (I and II). Am J Surg. 1958 ; 95 : 3-12.
- ²⁵ Hall CW, Liotta D, Ghidoni JJ. Velour fabrics applied to medicine. J Biomed Mater . 1967 ; 1 :179.
- ²⁶ Lindenauer SM, Lavanway JM, Fry WJ. Development of a velour vascular prosthesis. Curr Top Surg Res. 1970 ; 2 :491.
- ²⁷ Sauvage LR, Berger K, Wood SJ. An external velour surface for porous arterial prosthese. Surgery. 1971. 70 :940.
- ²⁸ Jarowenko MV, Buchbinder D, Shah DM . Effect of external pressure on axilo-femoral bypass grafts. Arch Surg. 1981; 193 : 274.

-
- ²⁹ Sbarbati R, Giannessi D, Cenni MC, Lazzerini, G. Verni F, De Caterina R. Pyrolytic carbon coating enhances Teflon and Dacron fabric compatibility with endothelial cell growth. The International Journal of Artificial Organs. 1991; 14: 491-498.
- ³⁰ Szilagyi E, Pfeifer JR, De Ruso FJ . Long-term evaluation of plastic arterial substitutes : An experimental study. Surgery. 1964 ; 55 : 165-83.
- ³¹ Manfield PB. Tissue cultured endothelium for vascular prosthetic devices. Rev Surg. 1970; 27 : 291.
- ³² Herring MB, Baughman S, Glover JL. Endothelial seeding of Dacron and polytetrafluoroethylene grafts: The cellular events of healing. Surgery. 1984; 96: 745.
- ³³ Cooley DA, Romagnoli A, Milam JD, Bossart NI . A method of preparing woven Dacron aortic graft to prevent interstitial hemorrhage. Dis Bull Tex Heart Inst. 1981; 8 : 48.
- ³⁴ Rumisek JD, Wade CE, Brooks DE. Heat denatued albumin coated Dacron vascular grafts : Physical characteristic and in vivo performance. J Vasc Surg. 1986 ; 4 : 136.
- ³⁵ Stegmann TH, Haverich A, Borst HG : Clinical experience with a new collagen- coated Dacron double-velour prosthesis. Thorac Cardiovasc Surg . 1986; 34 : 54.
- ³⁶ Freischlag JA, Moore WS : Clinical experience with a collagen impregnated knitted Dacron vascular graft. Ann Vasc Surg. 1990 ; 4 : 449.

-
- ³⁷ Cooke PA, Nobis PA, Stoney RJ. Dacron aortic graft failure. Arch Surg. 1974 ; 108 : 101.
- ³⁸ Claggett GP, Salander JM, Eddleman WL. Dilation of knitted Dacron aortic rosthesis and anastomotic false aneurysms : Etiologic considerations. Surgery. 1983 ; 93 : 9.
- ³⁹ Soyer Y, Lempien M., Cooper P. A new venous prostheses. Surgery. 1972 ; 72 : 864.
- ⁴⁰ Campbell CD, Brooks DH, Webster MW. The use of expanded microporous polytetrafluoroethylene for limb salvage : A preliminary report. Surgery. 1976 ; 79 : 485.
- ⁴¹ Clowes AW, Kirkman TR, Reidy MA : Mechanisms of arterial graft healing. Rapid transmural capillary ingrowth provides a source of intimal endothelium and smooth muscle in porous PTFE prostheses. Am J. Pathol . 1986 ; 123 : 220.
- ⁴² Harris JE, Taylor LM, McConnell DB: Clinical result of axillofemoral bypass using externally supported polytetrafluoroethylene. J Vasc Surg. 1990; 12 : 416.
- ⁴³ Sainz Gonzalez F, Peral Alarma M, Diaz Regañón J, Brita Paja C. By-pass femoro-distales. Técnicas de Miller y Taylor en modelo experimental. Med Mil (Esp). 1997 ; 53 : 72-74.
- ⁴⁴ Raptis S, Miller JH. Influence of a vein cuff on polytetrafluoroethylene grafts for primary femoropopliteal bypass. Br J Surg. 1995 ; 82 : 487-491.

-
- ⁴⁵ Corson JD, Reinhardt R, von Grondell A. Clinical and experimental evaluation of aortic polytetrafluoroethylene grafts. J Vasc Surg. 1988 ; 7 : 21.
- ⁴⁵ Bandyk DF, Bergamini TM .Aneurysm replacement. Arch Surg. 1988 ; 123: 453.
- ⁴⁶ Cintora I, Pearce DE, Cannon JA. A clinical survey of aortobifemoral bypass using two inherently different graft types. Ann Surg. 1988. 208: 625.
- ⁴⁷ Poterauer P, Prager M, Holzenbein Th. Dacron versus polytetrafluoroethylene for aortic bifurcation grafts: A six-year prospective randomized trial. Surgery. 1992. 111 : 626.
- ⁴⁸ Bergamini TM, Bandyk DF, Govostis D . Infection of vascular prostheses caused by bacterial biofilms. J Vasc Surg. 1988 ; 7 : 21.
- ⁴⁹ Bandyk DF, Bergamini TM, Kinney EV. In situ replacement of vascular prostheses infected by bacterial biofilms. J Vasc Surg. 1991; 13 : 575.
- ⁵⁰ Shah PM, Ito K, Clauss RH. Expanded microporous polytetrafluorethylene (PTFE) grafts in contaminated wounds : Experimental and clinical study. J Trauma. 1983 ; 23:1030.
- ⁵¹ Hamlin GW, Rajah SM, Crow MJ. Evaluation of the thrombogenic potential of three types of arteial grafts studied in an artificial circulation. Br J Surg 1978 ; 65 : 272.
- ⁵² Szilagyi DE, Smith RF, Elliot JP, Vrandecic MP. :Infection in arterial reconstruction with syntetic grafts. Ann Surg. 1972,176 : 321-322.

-
- ⁵³ Greco RS : Utilizing vascular prostheses for drug delivery. J Vasc Surg. 1991 ; 5 : 753-755.
- ⁵⁴ O'Hara PJ, Hertzner NR, Beven EG. Surgical management on infected abdominal aortic grafts : Review of aortic grafts : Review of a 25 year experience. J Vasc Surg. 1986 ; 3 : 725.
- ⁵⁵ Ilsefritz FM, Jordan FT. : Microbiological monitoring of aortic aneurysm wall and contents during aneurysmectomy. Arch Surg. 1988 ; 123 : 506.
- ⁵⁶ Moore WS, Malone JM, Keown K. Prosthetic arterial graft material. Influence on neointimal healing and bacteremic infectibility. Arch Surg. 1982, 115 : 1379.
- ⁵⁷ De Bakey ME, Jordan GI Jr, Abbot JP. The fate of Dacron vascular grafts. Arch Surg. 1964 ; 174: 118.
- ⁵⁸ Berger K, Sauvage LR, Rao AM. Healing of arterial prosthetics in man. Its incompleteness. Ann Surg. 1972 ; 175 :118.
- ⁵⁹ Roon AJ, Malone JM, Moore WS. Bacteremic infectibility : a function of vascular graft material and design. J Surg Res. 1977 ; 22 : 489.
- ⁶⁰ Bandyk DF. Diagnosis of aortic graft infection. In Ernst CB and Stanley. Current Therapy in Vascular Surgery, 2nd Ed. Decker BC, Philadelphia. 1991 : 430-435.
- ⁶¹ Galdstone J, Moore WS. Infection in vascular prostheses : clinical manifestations and surgical management. Am J Surg. 1974 ; 128 : 225-232.

-
- ⁶² Becker RM, Blundell PE. Infected aortic bifurcation grafts : Experience with 14 patients. *Surgery* 1976 ; 80 : 544.
- ⁶³ Casali RE, Tucker WE, Thompson BV. Infected prosthetic grafts. *Arch Surg.* 1980. 115 : 577.
- ⁶⁴ Schellack J, Sttewart MT, Smith T. Infected aortobifemoral prosthesis a dreaded complication. *Am Surg.* 1988 ; 54 :137.
- ⁶⁵ Liekweg WG Jr, Levinson SA, Greenfield LJ. Infeccctions of vascular grafts. Incidence, anatomic location, etiologic agents, morbidity and mortality. In Duma Rj : *Infections of Prosthetic Heart Valves and Vascular grafts.* Baltimore : University Park Press : 1977: 283.
- ⁶⁶ Ogston, A. Micrococcus poisoning. *J. Anat. Physiol* ; 1883 ; 17 : 317-324.
- ⁶⁷ Pumarola A. Staphilococcus. En Pumarola A. , Rodriguez-Torres A., Garcia - Rodriguez J.A., Piedrola-Angulo G. *Microbiología y parasitología médica.* Salvat 2ª Ed . Barcelona. 1987 : 333-342
- ⁶⁸ Wesley E, Kloos ,Tammy L, Bannermann H. Staphylococcus and micrococcus in *Manual of clinical microbiology.* Murray P.R., ASM Press. 6th Ed. Washington. 1995 ; 22 : 282-295.
- ⁶⁹ Morse S. I. Estafilococos . En *Tratado de microbiología.* Davis B.D., Dulbecco R., Eiseu H: N :, Ginsberg H.S. Salvat. 1984. 3ª Ed. Barcelona . 1984. 512-519.
- ⁷⁰ Kloss W.E., Jorgensen J.H. Staphylococci. In Lennette E.H. *Manual of clinical microbiology.* Fourth edition. Am Soc Microbiol. 1985 : 143-153.

-
- ⁷¹ Kloos WE, Scheifer KH. *Staphylococcus*. En Sneath P.H.A., Mair N.S., Sharpe M.e., Holt J.G. Bergey 's Manual of Systematic Bacteriology Volume 2. Williams & Wilkins. 1986 : 1013-1035.
- ⁷² Kaplan M.H., Tenenbaum M.J. *Staphylococcus aureus* : cellular biology and clinical application . AM J Med. 1982 ; 72 : 248-258.
- ⁷³ Rubio Alonso M, Romero Vivas J. Infecciones por *Staphylococcus aureus*. En Picazo J, Romero Vivas J. Infecciones por gram positivos. Centro de Ciencias de la Salud. Madrid. 1996 . 149-190.
- ⁷⁴ Waldvogel Af. *Staphylococcus aureus*. In Mandell Gl, Bennet JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 4th Ed. Churchill Livingstone. New York. 1995 : 1754-1777.
- ⁷⁵ Verbrugh HA. Van Dijk WA, Peters R. Opsonic recognition of *staphylococci* mediated by cell wall peptidoglycan antibody independent activation of human complement and opsonic activity of peptidoglycan antibodies. J Immunol. 1990 ; 124 : 1167-1173.
- ⁷⁶ Waksman A. Les antibiotiques. Masson y Cía. Paris, 1947. Velasco Martín A, Alvarez González F. Mecanismo de acción de los fármacos antimicrobianos. En Gala Sanchez F. Actualización clínica : Patología infecciosa. Fundación M.A.P.F.R.E. Madrid. 1987 ; 26 : 15.
- ⁷⁷ Dámaso D., Moreno López M., Daza R. M. Antibióticos y quimioterápicos antibacterianos. Uso clínico. 1ª Ed. Madrid. Grutesa. 1984 . 377-390.

-
- ⁷⁸ Griffith R.S. Vancomycin use. An historical review. J Antimicrob Chemther. 1984 ; 14 : 1-5.
- ⁷⁹ Drobnic L., Aregall S., Combalia J., Ferrer E., Jimeno J.L., Hernández P. Antibióticos y su aplicación clínica. 1ª edición. Barcelona. JIMS. 1992 ; 121-126.
- ⁸⁰ Mensa J., Gatell J.M., Prats G., Jiménez de Anta M.T. Guía terapéutica antimicrobiana. 5ª edición. Barcelona. Masón Salvat. 1995 : 36-39.
- ⁸¹ Sanford J., Gilbert D., Gerberding J. Sande M. Guide to antimicrobial therapy. Dallas. Sanford. 1995 ; 45-47.
- ⁸² Williams D.Y., Selepak S. T., Gill V.J. Identification of clinical isolates of non diphtherial *Corynebacterium* species and their antibiotic susceptibility patterns. Diagn Microbiol Infect Dis. 1993 ; 1 : 23-28.
- ⁸³ Walkden, D., Klugman K.P., Vally S., Naidoo P. Urinary tract infection with *Corynebacterium urealyticum* in South Africa. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993 ; 1 : 18-23.
- ⁸⁴ Barlett JG. *Clostridium difficile* : History of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. Clin Infect Dis 1994 ; 18 (Suppl. 4): 265-272.
- ⁸⁵ Cunha B.A. Vancomycin . Med Clin North Am. 1995; 79 : 817-831.
- ⁸⁶ Geraci JG, Heilman FR , Nichols DR. Some laboratory and clinical experiences with a new antibiotic, vancomycin. Proc Staff Meet Mayo Clin. 1956 ; 31 : 564-568.

-
- ⁸⁷ Lim KS, Huh Cs, Baek Yj. Antimicrobial susceptibility of bifidobacteria. J Dairy Sci. 1993 ; 8 : 2168-2174.
- ⁸⁸ Guerin-Faubleee V, Flandrois JP, Broye E, Tupin F, Richard Y. *Actinomyces pyogenes* : subceptibility of 103 clinical animal isolates to 22 antimicrobial agents. Vet Res. 1993 ; 3 : 251-259.
- ⁸⁹ Lundstrom TS, Sobel JD. Vancomycin, trimethopin-sulphametoxazole, and rifampin. Infect Dis Clin North Am. 1995 ; 9(3) : 747-767.
- ⁹⁰ Delmee M, Warny M. Clostridium difficile colitis : recent therapeutical and immunological considerations. Acta Gastroenterol Belg. 1995 ; 58 (3-4) : 313-317.
- ⁹¹ Tanaka M, Matsumoto T, Ogata N, Masuda S, Kumazawa J. Preoperative oral and postoperative oral and postoperative parenteral antibiotic prophylaxis of wound infection in total cystectomy with ileal urinary diversion. Urol Int. 1991 ; 1 : 44-47.
- ⁹² Gobernado M. Evaluación de vancomicina : Tres décadas de experiencia clínica. Barcelona. J. R. Prous Editores. 1995 ; 9-16.
- ⁹³ Garcia-Rodriguez J.A. Garcia Sanchez E. Evaluación de vancomicina : Tres décadas de experiencia clínica. Barcelona. J. R. Prous Editores. 1995 ; 1-7.
- ⁹⁴ Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. Antimicrob Agent Chemother. 1990 ; 34 : 1227-1231.

-
- ⁹⁵ Cherubin C.E., Corrado M.L., Sierra M.F., Gombert M. E., Shulman M. Susceptibility of gram positive cocci to various antibiotics, including cefotaxime, moxalactam and N-formidoyl thienamycin. *Antimicrob Agents Chemoter* 1981 ; 20 : 553. En Garcia-Rodriguez J.A. Garcia Sanchez E. Evaluación de vancomicina: Tres décadas de experiencia clínica. Barcelona. J. R. Prous Editores, 1995 : 1-7.
- ⁹⁶ Schwalbe R.S., Ritz W.J., Verma P.R., Barranco E.A., Gilligan P.H. Selection for Vancomycin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus haemolyticus*. *J. Infect Dis.* 1990 ; 161 : 45-51.
- ⁹⁷ Heath CH, Blackmore TK, Gordon DL. Emerging resistance in *Enterococcus spp.* *Med J Aust.* 1996; 164 (2) : 116-120.
- ⁹⁸ Martin-Paredero V, Busuttil R, Dixon S, Baker J, Machleder h, Moore W : Fate of aortic graft removal. *Amer J Surg.* 1983 ; 146 : 194.
- ⁹⁹ Lorentzen J, Nielsen O, Arendrudrup H, Kimose H, Bille H, Andersen J, Jensen c, Jocksen F, Roder O . Vascular Graft infection : an analysis of of sixty-two graft infection in 2411 consecutively implanted syntetic vascular grafts. *J Vasc Surg.* 1985 ; 98: 81.
- ¹⁰⁰ Earnshaw J : Prevention of infection after vascular reconstruction. *J Antimicrob Therapy.* 1989 ; 23 : 480.
- ¹⁰¹ Dámaso D., Moreno López M., Daza R. M. Antibióticos y quimioterápicos antibacterianos. Uso clínico. 1ª Ed. Madrid. Grutesa. 1984 : 181-209.
- ¹⁰² Drobnic L., Aregall S., Combalia J., Ferrer E., Jimeno J.L., Hernández P. et al. Antibióticos y su aplicación clínica. 1ª Ed. Barcelona. JIMS. 1992 : 25-36.

-
- ¹⁰³ Mensa J., Gatell J.M., Prats G., Jiménez de Anta M.T. Guía terapéutica antimicrobiana. 5ª Ed. Barcelona. Masón Salvat. 1995 : 16-24.
- ¹⁰⁴ Redington J, Ebert s, Craig W : Role of antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics in surgical prophylaxis. Rev Infect Dis. 1991 ; 13: 790.
- ¹⁰⁵ Vademecum Internacional. Medicon . Madrid. 1996 ; 801-802.
- ¹⁰⁶ Gonzalez Martinez Zarate, Velasco Martín. Fármacos antineoplásicos. En Farmacología y su proyección a la clínica. Lorenzo Velázquez. Ed. Oteo . 15ª Ed. Madrid 1987 : 925-928.
- ¹⁰⁷ Doi T, Nagai T, Tsukuda R, Suzuki T. Dose-response relationships of cytotoxicity, PFC response and histology in the spleen in rats treated with alkylating agents. Toxicology 1996; 107 : 47-60.
- ¹⁰⁸ Ramirez Amaya V, Alvarez Borda B, Ormsby C, Martinez RD, Perez-Monford R. Insular cortex lesion impair the acquisition of immunosuppression. Brain Behav Immun 1996. 10 : 103-114.
- ¹⁰⁹ July RD., Olivi A., Buhain KG. Effectiveness of controlled release of a cyclophosphamide derivative with polymers against rat gliomas. J Neuro Surg. 1995 ; 82 : 481-486.
- ¹¹⁰ Wutzen J. Cyclophosphamide effect on ultrastructural myocardial changes in rats on low-magnesium diet. Mater Med Pol 1992 ; 24 : 35-40.
- ¹¹¹ Daphna-Iken D, Chun SY, Calman D, Tsafiriri A. Severe leucocyte depletion does not affect follicular rupture in the rat. Biol Reprod 1993 ; 48 : 905-909.

-
- ¹¹² Shenderov BA., Glukhova EV, Viadro MM. Microbial ecology of laboratory animals as a model in evaluation of the immunomodulating and antimicrobial agents . Antibiot Khimioter. 1992; 37 : 39-43.
- ¹¹³ Pea F, Miglioli PA, Mazzo M, Berti T. Study on the bactericidal activity and synergistic effect of neutropenic rat serum with gentamicin. J Chemother. 1994 ; 6 : 117-120.
- ¹¹⁴ Giurgia R., Rosioru C., Roman I. The effects of a long term treatment with cyclophosphamide on the thymus and on some blood parameters in wistar rats. Rom-J-Physiol 1993 ; 30: 119-122.
- ¹¹⁵ Rutledge R, Burnham S, Johnson G Jr. The use of animal models in studying vascular graft infection. In experimental models in antimicrobial chemotherapy. Academic press Inc. London 1986 ; 14 : 285-292.
- ¹¹⁶ Moore WS, Swanson RJ, Campagna G, Bean B. The use of fresh tissue arterial substitutes in infected fields. J Surg Res. 1975 ; 18(3) : 229-233.
- ¹¹⁷ Moore Ws, Chvapil M, Seiffert G, Keown K. Development of an infection - resistant vascular prosthesis. Arch Surg. 1980 ; 1403-1407.
- ¹¹⁸ Marimoto T, Imhof HG, Wiestler OD. Carotid bifurcation reconstruction using y-shaped microvascular grafts : an experimental study in rats. Microsurgery. 1991 ; 12(1) : 46-54.

-
- ¹¹⁹ Walton R, Brown R. Tissue ingeneering of biomaterials for composite reconstruction : an experimental model. *Ann Plast Surg.* 1993 ; 30: 105-110.
- ¹²⁰ Tomizawa Y, Noishiky O. A rabbit model for evaluation of a small-caliber vascular graft. *Kokyu-To-Junkan.* 1992; 40: 181-184.
- ¹²¹ Bank HL, Schmehl MK, Warner R. Transplantation of cryopreserved canine allografts. *J Surg Res.* 1991 Jan ; 50 (1): 57-64.
- ¹²² Sterpetti AV, Hunter W, Schultz R. Healing of high-porosity polytetrafluoroethylene arterial grafts if influenced by the nature of the surrounding tissue. *Surgery.* 1992; 111: 677-682.
- ¹²³ Ratto GB, Leprini A, Romano P, Fantino G, Tassara E, Zaccheo D. An experimental study to examine de patency and tissue response of two types of biosynthetic graft used as a replacement for porcine inferior vena cava. *J Cardiovasc Surg Torino.* 1992; 33: 700-704.
- ¹²⁴ Jensen N, Lindblad B, Dougan P, Bergqvist D. Collagen and gelatin-impregnated vascular graft is their thrombogenicity. An experimental study. *Vasa.* 1992; 21(4) : 365-368.
- ¹²⁵ Freyrie A, Curti T, Rodio M, Masetti L, Bignozzi L, Sanguinetti V, Joechlr M, D'Addato M. Intervention between vascular prostheses and rifampicin in the prevention of the grafts infection. And experimental study. *Int Angiol.* 1992; 11(2): 113-116.

-
- ¹²⁶ Lundell A, Bergqvist D, Lindblad B, Leide S. The acute thrombogenicity of and infection resistant rifampicin-soaked Dacron graft : and experimental study in sheep. *Eur J Vasc Surg.* 1992 ; 6(4): 403-407.
- ¹²⁷ Walter M, Erasmi H. A new vascular prosthesis of bovine origin. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1992. Feb ; 40(1): 38-41.
- ¹²⁸ Martin LF, Harris JM, Fehr DM, Peter AO, Appelbaum PC, Spangler SK, Thile BL. Vascular prosthetic infection with *Staphylococcus epidermidis* : experimental study of pathogenesis and therapy. *J Vasc Surg.* 1989, 9(3) : 464-471.
- ¹²⁹ Goeau-Brissonire O, Leort C, Lebrault C, Renier FJ, Bacourt f, Vilde JL, Pechere JC. *Ann Vasc Surg.* 1990 ; 4(6) : 528-532.
- ¹³⁰ Sardelic f, Peng YA, Fletcher JP. Development of a *Staphylococcus epidermidis* vascular graft infection model in shepp. *Aust N Z J Surg.* 1995 ; 65 : 503-506.
- ¹³¹ Kaiser AB, Clayson KR, Mulherin JL Jr. Antibiotic prophylaxis in vascular surgery. *Ann Surg.* 1978 ; 188 : 283-289.
- ¹³² Pitt HA, Postier RG, MacGowan AW. Prophylactic antibiotic in vascular surgery : topical sistemic in vascular surgery, or both ? . *Ann Surg.* 1980 ; 192 : 356-364.

-
- ¹³³ Rudtledge R, Baker VV, Sheretz R, Jonshon G jR. Rifampin and cefocilin as prophylactic agents, a comparison in an animal model of graft infection. Arch Surg. 1982, 117 : 1164-1165.
- ¹³⁴ May ARL, Darling RC, Brewster DC, Darling CS. A comparison of the use of cephalotin and oxacilin in vascular surgery. 1980 ; 115 : 56-57.
- ¹³⁵ Glenn M, McDevitt N. Antibiotic pretreatment of prosthetic graft. Abst Assoc Academ Surg. 1977 ; 72.
- ¹³⁶ Sardelic F, Ao PY, Taylor DA, Fletcher JP. Prophylaxis against *Staphylococcus epidermidis* vascular graft infection with rifampicin-soaked, gelatin-sealed Dacron. Cardiovasc Surg. 1996 ; 4 : 389-392.
- ¹³⁷ Sardelic f, Ao PY, Fletcher JP. Rifampicin impregnated Dacron graft : no development of rifampicin resistance in an animal model. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1995 ; 9(3) : 314-318.
- ¹³⁸ Okahara K, Kambayhashi J, Shibuya T, Kawasaki T, Sakon m, Dohi Y, Oka Y, Ito s, Miyake S. An infection-resistant PTFE vascular graft ; spiral coiling of the graft with ofloxacin-bonded PTFE threated. Eur J Vasc Endovasc Surg . 1995 ; 984 : 408-414.

-
- ¹³⁹ Freyrie A, Tiziano C, Rodio M, Massetti L, Bignozzi L, Sanguinetti, Joechler M, D'Addato M. Interaction between vascular prostheses and rifampin in the prevention of the graft infection. *International Angiology*. 1992 ; 11 : 113-116.
- ¹⁴⁰ Siegal A, Siegal B, Slater B. The fate of the freeze-preserved xenograft : an experimental study on rabbits, cats and dogs. *J Cardiovasc Surg*. 1989 ; 30(1) : 76-80.
- ¹⁴¹ River C. Lista de precios de animales de experimentación. CRIFFA, SA. Barcelona. 1996 ; 4.
- ¹⁴² Kaiser AB. Overview of cephalosporin prophylaxis. *Am J Surg*. 1988 ; 155 : 52-55.
- ¹⁴³ Edwards WH Jr, Kaiser AB, Kernodle DS, Appleby TC, Edwards WH Sr, Martin RS, Mulherin JL Jr, Wood CA Jr. Cefuroxime versus cefazolin as prophylaxis in vascular surgery. *J Vasc Surg*. 1992 ; 15(1) : 35-41.
- ¹⁴⁴ Szilagyi D, Smith D, Elliot J. Infection in arterial reconstruction with syntetic graft. *Ann Surg*. 1972 ; 176 : 321-333.
- ¹⁴⁵ Liekweg W, Greenfield L. Vascular prosthetic infection: Collected experience and results of treatment. *Surgery*. 1977 ; 81 : 335-342.

-
- ¹⁴⁶ Macbeth A, Rubin Jr, McIntyre K. The relevance of arterial wall microbiology to the treatment of prosthetic graft infections : Graft infection vs arterial infection. J Vasc Surg. 1984 ; 1 : 750-756.
- ¹⁴⁷ Goldstone J, Moore W. Infection in vascular prothesis. Am J Surg. 1974 ; 128 : 225-233.
- ¹⁴⁸ Edwards W, Martin R, Jenkins J. Primary graft infections. Cefuroxime versus cefazolin as prophylaxis in vascular surgery. J Vasc Surg. 1987 ; 6: 235-239.
- ¹⁴⁹ Giurgea R, Rosiuru C, Roman I. The effects of a long term treatment Rom J Physiol. 1993 ; 30(1-2) : 119-122.
- ¹⁵⁰ Chun SY, Daphna Iken D, Calman D, Tsafiri A. Severe leukocyte depletion does not affect follicular rupture in the rat. Biol Reprod. 1993; 48(4): 905-909.
- ¹⁵¹ Savowski K, Pujic N, Vranic V, Dimitrijevic B. Effects of a modified CMF treatment (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) on hematopoietic tissues and Yoshida sarcoma in rats. Acta Oncol. 1994; 33(7): 793-798.
- ¹⁵² Kuwabara T, Uchimura T, Kobayashi H, Sugiyama Y. Receptor mediated clearance of G-CSF derivative nartograstim in bone marrow of rats. Am J Physiol. 1995 ; 269: 1-9.

-
- ¹⁵³ Hong-De Wu M, Shi Q, Arlen R, Wechezak, Gordon I, Sauvage L. Definitive proof of endothelialization of a Dacron arterial prosthesis in a human being. J Vasc Surg. 1994 ; 21 :862-867.
- ¹⁵⁴ Shi Q, Wu HD, Hayashida N, Wechezak AR, Clowes AW LR. Proof of endothelialization of impervious Dacron grafts in the aorta and inferior vena cava of the dog. J Vasc Surg. 1994 ; 19 : 585-593.
- ¹⁵⁵ Scott SM, Barth MG, Gaddy LR, Ahl ET. The role of circulating cells in the healing of vascular prostheses. J Vasc Surg .1994 ; 20 : 585-593.
- ¹⁵⁶ Mathisen SR, Wu HD, Sauvage LR, Usui Y, Walker MW. An experimental study of eight current arterial prostheses. J Vasc Surg. 1986 ; 4 : 33-41.